

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 8 月 21 日 (21.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/068744 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/64, 213/70, 213/80, 213/85, 401/12, 413/12, 417/12, A61K 31/4406, 31/443, 31/4439, 31/4545, 31/496, A61P 3/10, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 21/04, 25/00, 27/02, 29/00, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01712

(22) 国際出願日: 2003 年 2 月 18 日 (18.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-040705 2002 年 2 月 18 日 (18.02.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒550-0002 大阪府 大阪市 西区江戸堀一丁目 3 番 1 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤 文法 (KATO, Fuminori) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 木村 博彦 (KIMURA, Hirohiko) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 湯木 俊次 (YUKI, Shunji) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 玉井 清 (TAMAI, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 佐野 光夫

(SANO, Mitsuo) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 酒井 祈美枝 (SAKAI, Kimie) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県 草津市 西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒101-0042 東京都 千代田区 神田東松下町 3 8 番地 鳥本鋼業ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

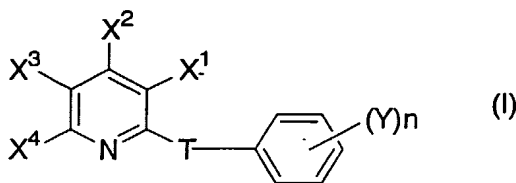
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF AND CYTOKINE PRODUCTION INHIBITORS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ピリジン誘導体またはその塩ならびにそれらを含むサイトカイン産生抑制剤



optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, nitro, hydroxyl, alkylsulfonylamino, optionally alkylated amino, alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, alkoxy- carbonylamino, alkoxycarbonylalkylamino, hydroxycarbonyl- alkylamino, or O-A-COZ; and n is an integer of 0 to 5.

(57) Abstract: Cytokine production inhibitors containing as the active ingredient pyridine derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof: (I) wherein X<sup>1</sup> is hydrogen, halogeno, nitro, trifluoromethyl, alkyl, or cyano; X<sup>2</sup> is hydrogen, trifluoromethyl, or alkyl; X<sup>3</sup> is hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, alkyl, alkoxycarbonyl, nitro, cyano, or methylsulfonyl; X<sup>4</sup> is hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, alkyl, or alkoxy; T is O, S, SO, SO<sub>2</sub>, or NH; Y is halogeno,

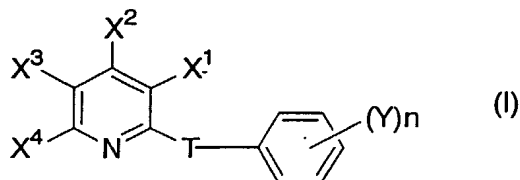
[続葉有]

WO 03/068744 A1



(57) 要約:

本発明は、式 (I) :



〔式中、 $X^1$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アルキル基またはシアノ基であり； $X^2$ は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり；TはO、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNHであり；Yはハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ニトロ基、水酸基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキル基で置換されてもよいアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、ヒドロキシカルボニルアルキルアミノ基またはO-A-COZ基であり；nは0～5の整数である〕で表されるピリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤に関する。

## 明 細 書

ピリジン誘導体またはその塩ならびにそれらを含むサイトカイン産生抑制剤

## 「技術分野」

本発明は、ピリジン誘導体またはその塩、ならびにそれらを有効成分として含むサイトカイン産生抑制剤に関する。本発明のサイトカイン産生抑制剤は、免疫機能の異常亢進を伴う疾患に対する予防または治療薬として有用である。

## 「背景技術」

生体の免疫反応において、種々の免疫担当細胞から産生されるサイトカインは免疫応答の方向性を制御している。この免疫応答制御において中心的な役割を担っているのが、ヘルパーT細胞であり、産生するサイトカインの種類によって、Th1とTh2のサブセットに分類されている。Th1タイプ細胞は、主にインターロイキン2（IL-2）、インターフェロン $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）等を産生し、ウイルス、バクテリア等に対する感染防御などの細胞性免疫に関与することが知られている。Th2タイプ細胞は、主にインターロイキン4（IL-4）、インターロイキン5（IL-5）、インターロイキン6（IL-6）、インターロイキン10（IL-10）、インターロイキン13（IL-13）等を産生し、寄生虫に対する感染防御やB細胞からの抗体産生などの液性免疫に関与することが知られている。しかしながら、これらの生体防御機構の制御が何らかの原因で不能となったり、あるいは低下した場合、免疫機能の異常亢進やバランス異常が起こり様々な疾患を誘発、増悪することが明らかとなってきた。

Th2タイプの免疫応答は、その異常亢進に起因して、IgE抗体や肥満細胞が主に関与する即時型アレルギー反応、好酸球が主に関与する遅延型アレルギー反応などアレルギー性炎症反応が誘導、活性化され、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等種々のアレルギー性疾患の誘発、増悪に深く関与している。また、全身性エリテマトーデス等の抗体産生あるいは液性免疫

が異常に亢進した病態にある全身性自己免疫疾患もやはりT h 2タイプの免疫応答の異常亢進が深く関わっている。これらのアレルギー性疾患を予防または治療するためにはT h 2タイプの免疫応答を制御することが重要であると考えられる。一方、T h 1タイプの免疫応答は、その異常亢進に起因して、細胞性免疫反応を誘導、活性化し、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性硬化症等の臓器特異的自己免疫疾患の誘発、増悪に深く関与している。また、臓器移植に伴う拒絶反応は、やはりT h 1タイプの細胞性免疫反応が深く関わっている。これらの自己免疫疾患や移植後の拒絶反応を予防または治療するためにはT h 1タイプの免疫応答を制御することが重要であると考えられる。

後記式(I)の化合物の一部は、特開昭54-55575号、特開昭55-69566号、WO82/00400、EP公開特許出願No.483、EP公開特許出願No.273242などに記載されている。しかしながら、これらに記載の化合物がサイトカイン産生抑制作用を有することは知られていない。

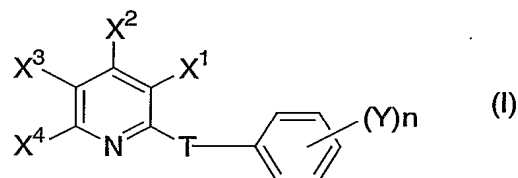
現在までのところ、これら重症化した免疫・アレルギー性疾患をT h 1あるいは、T h 2タイプの免疫応答を特異的に制御し、治療することは困難であり、ステロイド剤の他、シクロスポリンやFK506などT h 1およびT h 2タイプのサイトカイン産生を両者共に強力に抑制する免疫抑制剤が、これら疾患の治療体系の主体を成しているのが現状である。しかしながらステロイド剤では、副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、緑内障など種々の副作用が、シクロスポリンやFK506では腎障害、中枢神経障害などの重篤な副作用が問題となり、これらとは異なった新しいタイプのサイトカイン産生抑制剤の開発が待望されている。

#### 「発明の開示」

本発明者らは、既存剤の有効成分とは全く化学構造が異なるピリジン誘導体がサイトカイン産生抑制作用を有することを見出し、本発明を提案するに至った。これらは、T h 2タイプのサイトカイン産生を抑制することにより、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー

一性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等の種々のアレルギー性疾患；全身性エリテマトーデス等の抗体産生あるいは液性免疫が異常に亢進した全身性自己免疫疾患に対する予防または治療薬として有用である。また、Th 1 タイプのサイトカイン産生を抑制することにより、慢性関節リウマチ、I 型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性硬化症等の臓器特異的自己免疫疾患；臓器移植に伴う拒絶反応に対する予防または治療薬として有用である。

本願発明者等は、より優れたサイトカイン産生抑制剤を見出すべく種々検討した結果、本発明を完成した。すなわち本発明は、式 (I)：



〔式中、 $X^1$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アルキル基またはシアノ基であり； $X^2$  は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり；T は O、S、SO、SO<sub>2</sub> または NH であり；Y はハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ニトロ基、水酸基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキル基で置換されてもよいアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、ヒドロキシカルボニルアルキルアミノ基または O-A-COZ 基 {A は CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 基、CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 基または CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基 (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、アルコキシ基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいフェノキシ基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい複素環オキシ基、アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基であるか；あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> で環を形成してもよい) であり；Z は水酸基、アルコキシ基、アルコ

キシアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルコキシ基、アシルオキシメチル基、アルキル基、アルキルチオ基、ベンジルオキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、 $\text{NR}^7\text{R}^8$ 基 ( $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であるか；あるいは $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい) または $\text{NHN}^7\text{R}^8$ 基 ( $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ は前述の通りである) であり；あるいはZおよびAで環を形成してもよい} であり；nは0～5の整数である〕で表されるピリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤に関する。

前記式 (I) で表されるピリジン誘導体の塩は、薬学的に許容される塩であればよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩；p-トルエンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩；カリウム塩、ナトリウム塩などのようなアルカリ金属塩；カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。また、これらの塩の中で結晶水をもつものもある。

式 (I) に含まれるアルキル基またはアルキル部分としては、炭素数1～18のもの、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ノナデシルなどが挙げられ、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

アルケニル基またはアルケニル部分としては、炭素数2～18のもの、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、デセニル、ノナデセニルなどが挙げられ、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

シクロアルキル基またはシクロアルキル部分としては、炭素数3～10のもの

、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどの単環式基の他、縮合型多環式基、架橋型多環式基などが挙げられる。

シクロアルケニル基またはシクロアルケニル部分としては、炭素数3～10のもの、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニルなどの単環式基の他、縮合型多環式基、架橋型多環式基などが挙げられる。

アリール基またはアリール部分としては、フェニルの他、ナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルのような縮合型多環式基が挙げられる。

複素環基または複素環部分としては、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チエニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル（3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリルまたは5-イソオキサゾリル）、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、トリアゾリル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、テトラゾリル、テトラゾリニル、テトラゾリジニル、ジオキソリル、ジオキソラニル、ジチオリル、ジチオラニル、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル）、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ペペリジニル、ピリミジル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、ヘキサヒドロピリミジル、ピリダジニル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ピラジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ペペラジニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキシニル、ジオキセニル、ジオキサニル、ジチアニル、モルホリニルなどの単環式複素環基；チエノチエニル、ジヒドロシクロペンタチエニル、インドリル、テトラヒドロインドリル、イソインドリル、テトラヒドロイソインドリル、ベンゾチエニル、テトラヒ

ドロベンゾチエニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、テトラヒドロベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジチオリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジチアニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニルなどの縮合型多環式複素環基；キヌクリジニルのような架橋型多環式複素環基などが挙げられる。

置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルスルホニル基および置換されてもよいアルケニル基の二次置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、置換可アルコキシ基、置換可アルキルチオ基、置換可アルケニルオキシ基、置換可アルケニルチオ基、置換可アルキニルオキシ基、置換可アルキニルチオ基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可シクロアルコキシ基、置換可シクロアルキルチオ基、置換可シクロアルケニルオキシ基、置換可シクロアルケニルチオ基、置換可アルコキシカルボニル基、置換可アルキルカルボニル基、置換可アルキルカルボニルオキシ基、置換可アルケニルオキシカルボニル基、置換可アルケニルカルボニル基、置換可アルケニルカルボニルオキシ基、置換可アルキニルオキシカルボニル基、置換可アルキニルカルボニル基、置換可アルキニルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルコキシカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルケニルオキシカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニルオキシ基、置換可アリール基、置換可アリールオキシ基、置換可アリールチオ基、置換可アリールオキシカルボニル基、置換可アリールカルボニル基、置換可アリールカルボニルオキシ基、置換可複素環基、置換可複素環オキシ基、置換可複素環チオ基、置換可複素環オキシカルボニル基、置換可複素環カルボニル基、置換可複素環カルボニルオキシ基、置換可アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カ



ルボキシル基、置換可アミノカルボニル基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキニルスルホニル基、置換可シクロアルキルスルホニル基、置換可シクロアルケニルスルホニル基、置換可アリールスルホニル基、置換可複素環スルホニル基、置換可アミノスルホニル基などが挙げられ、それらの置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいフェノキシ基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい複素環オキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールスルホニル基の二次置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可アルコキシ基、置換可アルキルチオ基、置換可アルケニルオキシ基、置換可アルケニルチオ基、置換可アルキニルオキシ基、置換可アルキニルチオ基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可シクロアルコキシ基、置換可シクロアルキルチオ基、置換可シクロアルケニルオキシ基、置換可シクロアルケニルチオ基、置換可アルコキシカルボニル基、置換可アルキルカルボニル基、置換可アルキルカルボニルオキシ基、置換可アルケニルオキシカルボニル基、置換可アルケニルカルボニル基、置換可アルケニルカルボニルオキシ基、置換可アルキニルオキシカルボニル基、置換可アルキニルカルボニル基、置換可アルキニルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルコキシカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルケニルオキシカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニルオキシ基、置換可アリール基、置換可アリールオキシ基、置換可アリールチオ基、置換可アリールオキシカルボニル基、置換可アリールカルボニル基、置換可アリールカルボニルオキシ基、置換可複素環基、置換可複素環オキシ基、置換可複素環チオ基、置換可複素環オキシカルボニル基、置換可複素環カルボニル基、置換可複

素環カルボニルオキシ基、置換可アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換可アミノカルボニル基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキニルスルホニル基、置換可シクロアルキルスルホニル基、置換可シクロアルケニルスルホニル基、置換可アリールスルホニル基、置換可複素環スルホニル基、置換可アミノスルホニル基などが挙げられ、それら置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

上記二次置換基のうち、置換可である各基の三次置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、複素環基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、複素環チオ基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、アリールスルホニル基、複素環スルホニル基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基、シクロアルケニルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、複素環アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルケニルアミノスルホニル基、アルキニルアミノスルホニル基、シクロアルキルアミノスルホニル基、シクロアルケニル

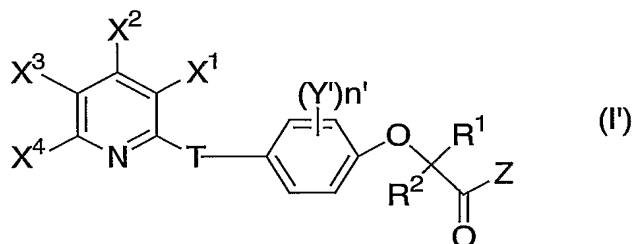
アミノスルホニル基、アリールアミノスルホニル基、複素環アミノスルホニル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、アルキニルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルケニルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルケニルカルボニルアミノ基、アルキニルカルボニルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基、シクロアルケニルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、複素環カルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルケニルスルホニルアミノ基、アルキニルスルホニルアミノ基、シクロアルキルスルホニルアミノ基、シクロアルケニルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、複素環スルホニルアミノ基などが挙げられ、それら三次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上の場合、それら置換基は同一であっても異なってもよい。さらに、二次置換基が2個の三次置換基により置換されたアミノ基である場合、その三次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

また、これら三次置換基のアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、アリール部分、複素環部分は、さらにハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アミノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、ハロアルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基などの四次置換基で置換されていてもよく、それら置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

次に、本発明の望ましい実施形態のいくつかを記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

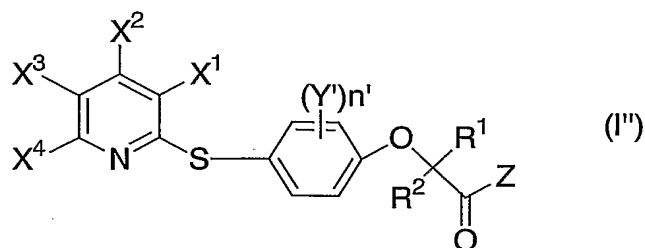
前記した式 (I) のピリジン誘導体またはその塩の中でも、以下の化合物がサイトカイン産生抑制剤の有効成分としてより優れている。特に (3) に記載の化合物は、インターロイキン 5 選択性が優れている。

(1) 式 (I') :



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は前述の通りであり、TがO、S、SOまたは $SO_2$ であり； $Y'$ はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$ が水素原子、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基またはピリジリオキシ基であり； $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$ および $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく；Zが水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、 $NR^7R^8$ 基 ( $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であるか；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい) または $NHNR^7R^8$ 基 ( $R^7$ および $R^8$ は前述の通りである) であり； $n'$ は0~2の整数である]で表される化合物またはその塩。

(2) 式 (I'') :



〔式中、 $X^1$ が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基であり； $X^2$ は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $Y'$ はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$ がアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基またはピリジリオキシ基であり； $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$ および $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく； $Z$ が水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオキシ基、 $NR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であり；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい）または $NHNR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ は前述の通りである）であり； $n'$ は0～2の整数である〕で表される化合物またはその塩。

(3)  $X^2$ が水素原子またはトリフルオロメチル基であり； $X^3$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基またはニトロ基であり； $X^4$ が水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり； $R^1$ がアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基またはナフチル基であり； $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$ および $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく； $Z$ が水酸基、

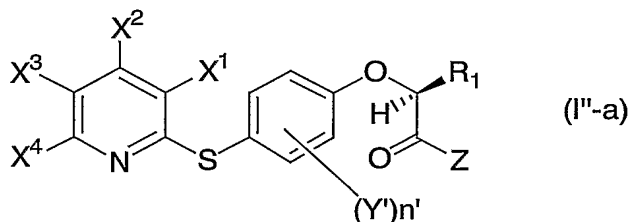
アルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、 $\text{NR}^7\text{R}^8$ 基 ( $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基である) または $\text{NHN}^7\text{R}^8$ 基 ( $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は前述の通りである) である前記 (2) に記載の化合物またはその塩。

(4)  $\text{X}^1$  がハロゲン原子であり； $\text{X}^2$  が水素原子であり； $\text{X}^3$  がトリフルオロメチル基であり； $\text{X}^4$  が水素原子であり； $\text{Y}'$  がハロゲン原子であり； $n'$  が1または2である前記 (2) に記載の化合物またはその塩。

(5)  $\text{X}^1$  がハロゲン原子であり； $\text{X}^2$  が水素原子であり； $\text{X}^3$  がトリフルオロメチル基であり； $\text{X}^4$  が水素原子であり； $\text{Y}'$  がハロゲン原子であり； $n'$  が1または2であり； $\text{R}^1$  がアルキル基であり； $\text{R}^2$  が水素原子であり； $\text{Z}$  が水酸基である前記 (2) に記載の化合物またはその塩。

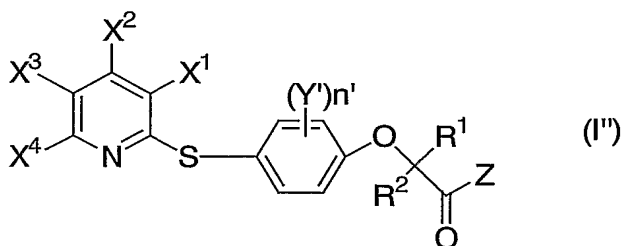
なお、前記 (2) に記載の化合物のうち、以下の化合物は、従来知られていない。

(i) 式 (I' - a) :



〔式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{Y}'$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{Z}$ および $n'$ は前記式 (I' - a) 中に定義された通りである〕で表されるピリジン誘導体またはその塩。

(ii) 式 (I' - b) :



〔式中、 $\text{X}^1$ が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基であり； $\text{X}^2$ は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $\text{X}^3$ が

水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $Y'$ はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$ がアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基またはピリジリオキシ基であり； $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$ および $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく； $Z$ が水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオキシ基、 $NR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であり；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい）または $NHNR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ は前述の通りである）であり； $n'$ は0～2の整数である（但し、 $X^2$ および $X^4$ が水素原子であり、 $R^1$ がメチル基であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $n'$ が0であり、 $Z$ が水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルキル基で置換されてもよいアミノ基、2-ピリジルアミノ基、 $NR-Ar$ 基（ $Ar$ はハロゲン原子で置換されてもよいナフチル基；ハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノ、トリフルオロメチル、チオアミドもしくはニトロで置換されてもよいベンジル基；またはハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノ、トリフルオロメチル、チオアミドもしくはニトロで置換されてもよいフェニル基であり、 $R$ は水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基である）または $NR'R''$ 基（ $R'$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基または $C_{2-3}$ ヒドロキシアルキル基であり； $R''$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{2-3}$ ヒドロキシアルキル基またはメトキシ基である）であるとき、（1） $X^1$ が水素原子であり；かつ $X^3$ がハロゲン原子またはトリフルオロメチル基である場合ならびに（2

） $X^1$ がハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり；かつ $X^3$ が水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基である場合を除く} } で表されるピリジン誘導体またはその塩。

前記式（I）で表される化合物は、サイトカイン産生抑制剤の有効成分として有用な化合物であり、例えば以下に列記した免疫機能の異常亢進を伴う疾患の予防または治療薬として有用である。

（1）蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患。

（2）好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患。

（3）好酸球増加症候群または喘息。

（4）抗体産生あるいは液性免疫が異常に亢進した病態にある全身性自己免疫疾患。

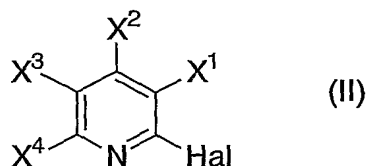
（5）慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症および多発性硬化症から選ばれる少なくとも一種の臓器特異的自己免疫疾患。

（6）免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、移植（臓器、組織、骨髄、輸血）に伴う拒絶反応。

前記式（I）の化合物またはその塩は、下記〔1〕～〔3〕の製法によって製造することができる。

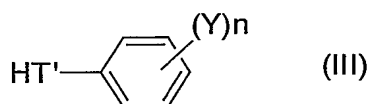
#### 製法〔1〕

式（II）：

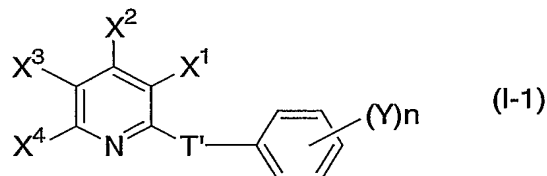


（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は前述の通りであり、 $Hal$ はハロゲン原子である）で表される化合物と、式（III）：





(式中、Yおよびnは前述の通りであり、T'はO、SまたはNHである)で表される化合物とを反応させることにより、式(I-1)：



(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y、T'およびnは前述の通りである)で表される化合物を製造する方法。

製法〔1〕の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法〔1〕において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金

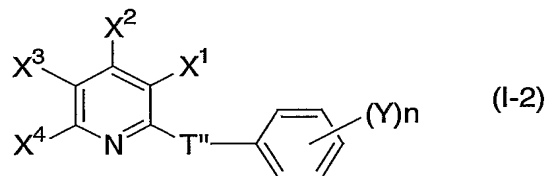
属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ-ブトキシドなどのアルコキシド類などを挙げることができる。

製法〔１〕の反応は、一般に０～１５０℃、望ましくは０～１００℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に０．５～２４時間である。

製法〔１〕の反応において、前記式（II）の化合物１モルに対して式（III）の化合物は、０．８～２当量、望ましくは１～１．５当量の割合で使用する事ができる。

製法〔１〕における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

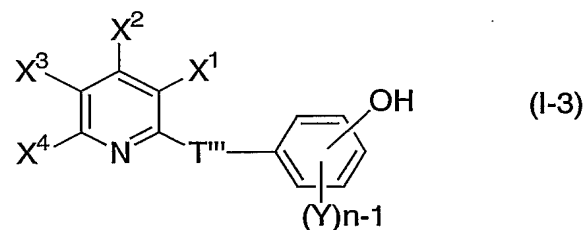
さらに、式（I-2）：



（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $Y$ および $n$ は前述の通りであり、 $T''$ は $SO$ または $SO_2$ である]で表される化合物は、前記式（I-1）において $T'$ が $S$ である化合物を通常の酸化反応に供することにより製造することができる。

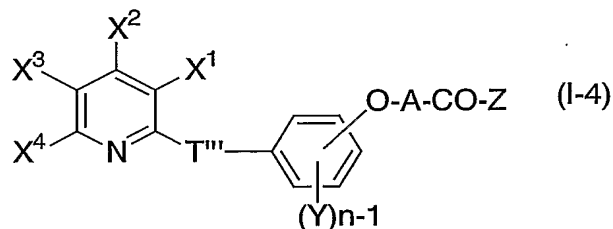
#### 製法〔２〕

式（I-3）：



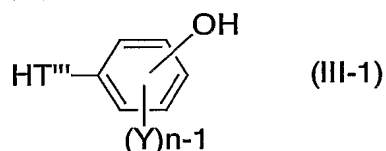
（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $Y$ および $n$ は前述の通りであり、 $T'''$ は $S$ または $O$ である）で表される化合物と、式（V）： $Hal-A-COZ$ （式中、 $Hal$

、AおよびZは前述の通りである）で表される化合物とを反応させて、式（I-4）：



（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、A、Z、 $T'''$ 、Yおよびnは前述の通りである）で表される化合物を製造する方法。

前記式（I-3）で表される化合物は、製法〔1〕に記載された方法によって製造することができる。即ち、前記式（II）の化合物と、式（III-1）：



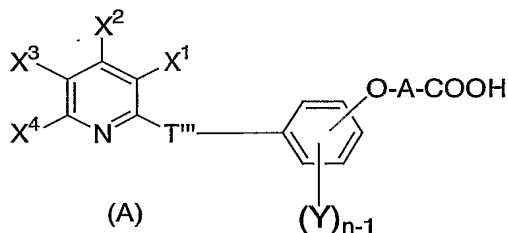
（式中、 $T'''$ 、Yおよびnは前述の通りである）で表される化合物とを反応させて製造することができる。

製法〔2〕の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法〔2〕において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルコキシド類などを挙げることができる。

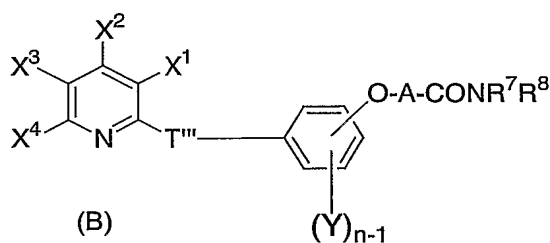
製法〔2〕の反応は、一般に0～150℃、望ましくは0～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.5～48時間である。

なお、製法〔2〕で得られた式（I-4）の化合物は、常法によって、式（I-4）で表される他の化合物に変換することもできる。例えば式（A）：



（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $T'''$ 、 $A$ 、 $Y$ および $n$ は前述の通りである）

で表される化合物は、前記式（I-4）において、 $Z$ がアルコキシ基である化合物を通常の加水分解反応に供することにより製造することができる。また、式（B）：



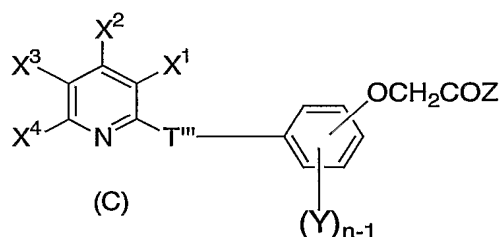
（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $T'''$ 、 $A$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y$ および $n$ は前述の通りである）で表される化合物は、前記式（A）の化合物を塩化チオニル、ホスゲン

等の塩素化剤で酸クロリド誘導体とし、 $\text{HNR}^7\text{R}^8$  で表される化合物（式中、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は前述の通りである）とを反応させて製造することができる。

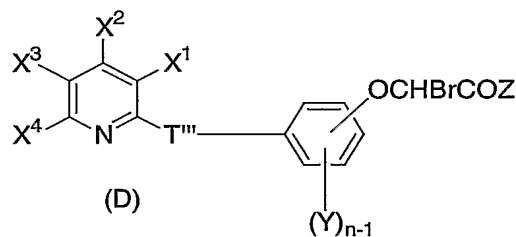
製法〔2〕における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

### 製法〔3〕

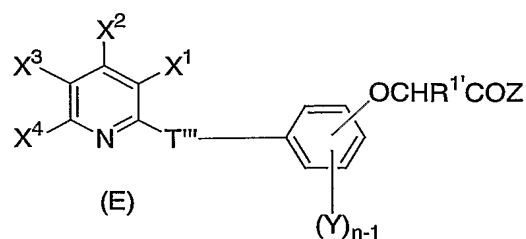
式（C）：



（式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{T}'''$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Y}$ および $n$ は前述の通りである）で表される化合物を臭素化し、式（D）：



（式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{T}'''$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Y}$ および $n$ は前述の通りである）で表される化合物とした後、このものを $\text{R}^1'\text{H}$ （式中、 $\text{R}^1'$ は置換されてもよいフェノキシ基または置換されてもよい複素環オキシ基である）で表される化合物と反応させて、式（E）



（式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{T}'''$ 、 $\text{R}^1'$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Y}$ および $n$ は前述の通りである）で表される化合物を製造する方法。

製法〔3〕の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法〔3〕において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン、N，N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルコキシド類などを挙げることができる。

製法〔3〕の反応は、一般に0～150℃、望ましくは0～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.5～48時間である。

製法〔3〕における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

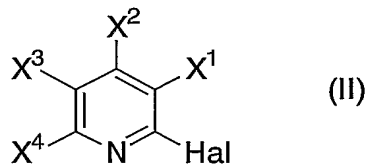
る。

上記した製法〔1〕～〔3〕およびそれに付随した方法で得られた前記式（I）の化合物は、公知の手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、蒸留、分留、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。

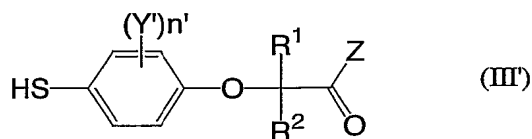
前記式（I）の化合物がフリー体で得られた場合、通常の方法で塩を形成させることができる。また、前記式（I）の化合物またはその塩、その立体異性体はそれぞれ単独で、あるいは混合物の状態でサイトカイン産生抑制作用を示す。特に立体異性（S）体は立体異性（R）体と比較してサイトカイン産生抑制作用が強い。

前記式（I）の化合物またはその塩のうち、式（I'）の化合物またはその塩は、前記製法〔1〕～〔3〕に準じ、下記〔A〕または〔B〕に記載の製法により製造することができる。

〔A〕 式（II）：



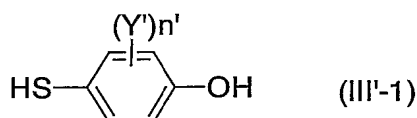
〔式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は前記式（I'）中で定義された通りであり、Halはハロゲン原子である〕で表される化合物と、式（III'）：



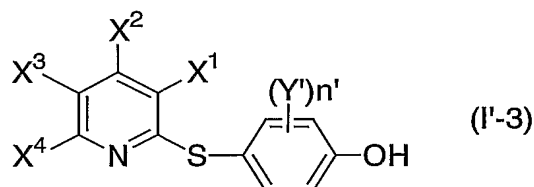
〔式中、Y'、n'、Z、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記式（I'）中で定義された通りである〕で表される化合物とを反応させて式（I'）の化合物またはその塩を製造する方法。

なお、製法〔A〕は、製法〔1〕に準じたものであり、製法〔1〕の反応条件が適用できる。

〔B〕（1）上記式（II）の化合物と、式（III' - 1）：



〔式中、Y' および  $n'$  は前記式 (I'') 中で定義された通りである〕で表される化合物とを反応させて、式 (I' - 3) :



〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は前記式 (I'') 中で定義された通りであり、Y' および  $n'$  は前述の通りである〕で表される化合物を製造する第一工程および(2)第一工程で得られた式 (I' - 3) の化合物と、式 (V') :  $\text{Hal-OCR}^1\text{R}^2\text{-COZ}$  (式中、Hal はハロゲン原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$  および Z は前記式 (I'') 中で定義された通りである) で表される化合物とを反応させて、前記式 (I'') の化合物を得る第二工程より構成されることを特徴とする前記化合物またはその塩の製造方法。

なお、製法〔B〕の第一工程は、前記製法〔1〕に準じたものであり、製法〔1〕の反応条件が適用できる。また、製法〔B〕の第二工程は、前記製法〔2〕に準じたものであり、製法〔2〕の反応条件が適用できる。

式 (I) の化合物は、通常、一般的な医薬製剤の形態（例えば、第 12 改正日本薬局方に規定する方法）で用いられる。この医薬製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、錠剤、丸剤、散剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、スプレー、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（パッチ剤、マトリクス剤、テープ）等が一例として挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、



プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や

他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

式（I）の化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%とするのが望ましい。

式（I）の化合物の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で経口的または非経口的に投与される。例えば経口的に投与される場合には、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤等が望ましい態様として挙げられる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤、経肺剤、坐剤、点眼剤等の形で投与することができる。注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与されるのが望ましい。また、坐剤の場合には直腸内投与されるのが望ましい。

式（I）の化合物の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常、1日当たり体重1kg当たり約0.05～50mgとするのがよく、1回または数回に分けて投与することができる。また、投与単位形態中に有効成分を1～1000mg含有せしめるのが望ましい。

次に本発明に係わる実施例を記載するが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

#### <合成例1>

$\alpha$ -[4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸n-ブチルエステル（化合物No. 32）の合成

(1) 0.5モル/水酸化カリウムのエタノール溶液28ml中に4-メルカプトフェノール1.75gを室温下加えた。この混合物を50～60℃に加熱し、20分間攪拌後、2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルピリジン3.0gを添加した。その後45分間加熱還流した後室温まで冷却し、反応液を冷水200mlに注ぎ込み、分離したオイル分を酢酸エチル100mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 留出）で精製して、融点173-174℃の4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジル

チオ)フェノール (化合物No. 288) 3.55g を得た。

(2) 上記 (1) で得られた4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール (化合物No. 288) 2.00g、 $\alpha$ -ブロモプロピオン酸n-ブチルエステル1.51g、無水炭酸カリウム0.99gおよびメチルエチルケトン20mlを混合し、7時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水100ml中に注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1 留出) で精製して、目的物である油状物質の $\alpha$ -[4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸n-ブチルエステル (化合物No. 32) 1.76g を得た。

#### <合成例2>

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェニル酢酸メチルエステル (化合物No. 10) の合成

(1) 4-メルカプトフェノール17.1g、ナトリウムメチラート (28%メタノール溶液) 15.3gおよびメタノール溶液100mLを混合し、2時間攪拌後、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン10.0gを添加した。その後45分間室温下攪拌した後、反応液を水400mlに注ぎ込み、分離したオイル分を酢酸エチル200mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、融点123-124℃の4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール (化合物No. 278) 20.5g を得た。

(2) 上記 (1) で得られた4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール (化合物No. 278) 1.00g、 $\alpha$ -ブロモフェニル酢酸メチルエステル0.90g、無水炭酸カリウム0.55gおよびメチルイソブチルケトン10mlを混合し、2時間100℃にて加熱下に反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水50ml中に注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5 留出) で精製して、目的物である融点73-74℃の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェニル酢酸メチルエステル (化

合物No. 10) 0.91g を得た。

### <合成例3>

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェニル酢酸 (化合物No. 11) の合成

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェニル酢酸メチルエステル (化合物No. 10) 0.40gおよび1,4ジオキサン6mlを混合後、1N-NaOH水溶液4mlを添加した。その後90分間室温下攪拌した後、反応液を水400mlに注ぎ込み、6N-塩酸にて酸性に調整した後、酢酸エチル50mlで抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、融点91-93℃の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェニル酢酸 (化合物No. 11) 0.27g を得た。

### <合成例4>

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェノキシ酢酸エチルエステル (化合物No. 19) の合成

(1) 4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール (化合物No. 278) 10.0g、 $\alpha$ -ブromo酢酸エチルエステル6.6g、無水炭酸カリウム5.5gおよびメチルイソブチルケトン100mlを混合し、3時間100℃にて加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水500ml中に注ぎ込み、酢酸エチル200mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5留出) で精製して、融点87-88℃の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -酢酸エチルエステル (化合物No. 15) 6.6g を得た。

(2) 上記(1)で得られた $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]酢酸エチルエステル (化合物No. 15) 1.0g、臭素0.4g、AIBN0.01gおよび四塩化炭素20mlを混合し、光を照射しながら2時間加熱還流下した。反応終了後、冷却してから、冷水100ml中に注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、油状の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -ブromo酢酸エチルエステルの粗

製物0.88gを得た。

(3) 上記(4)で得られた $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -ブromo酢酸エチルエステルの粗製物0.20g、フェノール0.04g、無水炭酸カリウム0.06gおよびメチルイソブチルケトン5mlを混合し、4時間100℃にて加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水50ml中に注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1留出）で精製して、目的物である油状の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェノキシ酢酸エチルエステル（化合物No. 19）0.09gを得た。

#### <合成例5>

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェノキシ酢酸（化合物No. 20）の合成

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェノキシ酢酸エチルエステル（化合物No. 19）0.07gおよび1,4ジオキサン1mlを混合後、1N-NaOH水溶液1mlを添加した。その後90分間室温下攪拌した後、反応液を水50mlに注ぎ込み、6N-塩酸にて酸性に調整した後、酢酸エチル50mlで抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、融点103℃の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]- $\alpha$ -フェノキシ酢酸（化合物No. 20）0.07gを得た。

#### <合成例6>

N-4-クロロフェニル- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸アミド（化合物No. 54）の合成

(1) 4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール（化合物No. 278）6.4g、 $\alpha$ -ブromoプロピオン酸エチルエステル4.6g、無水炭酸カリウム3.5gおよびメチルイソブチルケトン70mlを混合し、5時間100℃にて加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水300ml中に注ぎ込み、酢酸エチル150mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝93：7留出）で精製して、目的物である油状の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 21）6.3gを得た。

(2) (1) で得られた $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 21）6.0gおよび1,4ジオキサン30mlを混合後、1N-NaOH水溶液30mlを添加した。その後100分間室温下撈拌した後、反応液を水400mlに注ぎ込み、6N-塩酸にて酸性に調整した後、酢酸エチル100mlで抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、融点135-137℃の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸（化合物No. 41）5.0gを得た。

(3) (2) で得られた $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸（化合物No. 41）3.0gおよび塩化チオニル8.0gを混ぜ室温下2時間撈拌した後、減圧下未反応の塩化チオニルを留去し油状の $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸クロリドの粗製物3.2gを得た。

(4) 4-クロロアニリン0.16gおよびテトラヒドロフラン20mlを混合後、(3) で得られた $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸クロリド0.50gを滴下し室温下2時間撈拌した。反応液を水50mlに注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1:1留出）で精製して、目的物である融点180～181℃のN-4-クロロフェニル- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸アミド（化合物No. 54）0.31gを得た。

#### <合成例7>

(S)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 120）の合成

(1) 4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール（化合物No. 278）2.8g、(R)-(+)- $\alpha$ -ブロモプロピオン酸エチルエステル1.7g、無水炭酸カリウ

ム1.9gおよびメチルイソブチルケトン30mlを混合し、5時間100℃にて加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水200ml中に注ぎ込み、酢酸エチル100mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝93：7留出）で精製して、目的物である油状の(S)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 120）1.6gを得た。

#### <合成例 8>

(S)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸（化合物No. 121）の合成

合成例7で得られた(S)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 120）1.0gおよび1,4ジオキサン10mlを混合後、1N-NaOH水溶液5mlを添加した。その後4時間室温下撈拌した後、反応液を水100mlに注ぎ込み、6N-塩酸にて酸性に調整した後、酢酸エチル50mlで抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、融点99-102℃の(S)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸（化合物No. 121）0.57gを得た。

#### <合成例 9>

(R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 118）の合成

(1) 4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール（化合物No. 278）2.8g、(S)-(-)- $\alpha$ -ブロモプロピオン酸エチルエステル1.7g、無水炭酸カリウム1.9gおよびメチルイソブチルケトン30mlを混合し、5時間100℃にて加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水200ml中に注ぎ込み、酢酸エチル100mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝93：7留出）で精製して、目的物である油状の(R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル（化合物No. 118）1.9gを得た。

得た。

#### <合成例 10>

(R) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸 (化合物No. 119) の合成

合成例 9 で得られた (R) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸エチルエステル (化合物No. 118) 1.2g および 1,4ジオキサン 10ml を混合後、1N-NaOH 水溶液 5ml を添加した。その後 4 時間室温下撈拌した後、反応液を水 100ml に注ぎ込み、6N-塩酸にて酸性に調整した後、酢酸エチル 50ml で抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、融点 110-112℃ の (R) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸 (化合物No. 119) 0.92g を得た。

#### <合成例 11>

N-3-イソオキサゾイル-(S) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸アミド (化合物No. 125) の合成

(1) 合成例 8 で得られた (S) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸 (化合物No. 121) 0.38g および塩化チオニル 3g を混ぜ室温下 2 時間撈拌した後、減圧下未反応の塩化チオニルを留去し油状の (S) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸クロリドの粗製物 0.37g を得た。

(2) 3-アミノイソオキサゾール 0.09g およびテトラヒドロフラン 10ml を混合後、(1) で得られた (S) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸クロリド 0.37g のテトラヒドロフラン溶液 2ml を滴下し室温下 2 時間撈拌した。反応液を水 50ml に注ぎ込み、酢酸エチル 50ml で抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=65:35 留出) で精製して、目的物である融点 120~123℃ の N-3-イソオキサゾイル-(S) -  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ) フェノキシ] プロピオン酸アミド (化合物No. 125) 0.31g を得た。



## &lt;合成例 1 2&gt;

N-3-イソオキサゾイル-(R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸アミド (化合物No. 124) の合成

(1) 合成例 1 0 で得られた (R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸 (化合物No. 119) 0.38g および塩化チオニル3g を混ぜ室温下2時間攪拌した後、減圧下未反応の塩化チオニルを留去し油状の (R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸クロリドの粗製物0.39gを得た。

(2) 3-アミノイソオキサゾール0.09g およびテトラヒドロフラン10mlを混合後、(1) で得られた (R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸クロリド0.39gのテトラヒドロフラン溶液2mlを滴下し室温下2時間攪拌した。反応液を水50mlに注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出した。その液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=65:35留出) で精製して、目的物である融点119~122℃のN-3-イソオキサゾイル-(R)- $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]プロピオン酸アミド (化合物No. 124) 0.29g を得た。

## &lt;合成例 1 3&gt;

2-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]-プロピオニトリル (化合物No. 301) の合成

4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノール (化合物No. 278) 2.3g、2-ブロモプロピオニトリル1.0g、無水炭酸カリウム1.6g およびメチルイソブチルケトン20mlを混合し、3時間100℃にて加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水100ml中に注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=92:8留出) で精製して、融点79-80℃の2-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]-プロピオニトリル (化合物No. 301) 1.6g を得た。

## &lt;合成例 1 4&gt;

5-(1-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシエチル])-1H-テトラゾール (化合物No. 302) の合成

合成例 1 3 で得られた2-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシ]-プロピオニトリル (化合物No. 301) 0.6g、アジ化ナトリウム0.11g、塩化アンモニウム 0.09gおよびジメチルホルムアミド 10mlを混合し、120℃にて一昼夜加熱下で反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水50ml中に注ぎ込み、酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：5留出) で精製して、融点171-174℃の5-(1-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェノキシエチル])-1H-テトラゾール (化合物No. 302) 0.26g を得た。

## &lt;合成例 1 5&gt;

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸 (化合物No. 207) の合成

(1) 0.5モル/水酸化カリウムのエタノール溶液6.15ml中に3,5-ジフルオロ-4-メルカプトフェノール (融点 57~58℃) 499mgを室温下加えた。この混合物を50~60℃に加熱し、20分間攪拌後、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン665mgを添加した。その後100分間加熱還流した後室温まで冷却し、反応液を冷水30mlに注ぎ込み、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して、融点139~142℃の4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-3,5-ジフルオロフェノール (化合物No. 327) 951mg を得た。

(2) 上記 (1) で得られた4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-3,5-ジフルオロフェノール (化合物No. 327) 0.90g、 $\alpha$ -ブロモプロピオン酸エチルエステル0.48g、無水炭酸カリウム0.36gおよびメチルエチルケトン10mlを混合し、8時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水30ml中に注ぎ込み、酢酸エチル100mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチ

ル＝9：1 留出) で精製して、油状物質の  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸エチルエステル (化合物No. 203) 0.86g を得た。

(3) 上記 (2) で得られた  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸エチルエステル (化合物No. 203) 482mg および1,4-ジオキサン5mlの混合溶液に、8N-NaOH水溶液348mgと水4mlの混合液を加えた。その後5時間室温攪拌した後、反応液を水40ml中に注ぎ込み、1.5N-塩酸にて酸性に調整し、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して、目的物である融点76-80℃の  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸 (化合物No. 207) 462mgを得た。

#### <合成例 16>

$\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-2,3-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸 (化合物No. 206) の合成

(1) 0.5モル/水酸化カリウムのエタノール溶液8.5ml中に2,3-ジフルオロ-4-メルカプトフェノール (融点 39~41℃) 0.694gを室温下加えた。この混合物を50~60℃に加熱し、20分間攪拌後、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン0.924gを添加した。その後90分間加熱還流した後室温まで冷却し、反応液を冷水40mlに注ぎ込み、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して、融点125~128℃の4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-2,3-ジフルオロフェノール (化合物No. 328) 1.232g を得た。

(2) 上記 (1) で得られた4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-2,3-ジフルオロフェノール (化合物No. 328) 0.60g、 $\alpha$ -ブロモプロピオン酸エチルエステル0.32g、無水炭酸カリウム0.24gおよびメチルエチルケトン6mlを混合し、8時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、冷却してから、冷水30ml中に注ぎ込み、酢酸エチル100mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝9：1 留出) で精製して、油状物質の  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-2,3-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸エチルエステル (

化合物No. 204) 0.59g を得た。

(3) 上記 (2) で得られた  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-2,3-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸エチルエステル (化合物No. 204) 330mg および1,4-ジオキサン4mlの混合溶液に、8N-NaOH水溶液238mgと水3mlの混合液を加えた。その後5時間室温攪拌した後、反応液を水40ml中に注ぎ込み、1.5N-塩酸にて酸性に調整した後、分離したオイル分を酢酸エチル50mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。濃縮残渣をヘキサン、ジクロロメタンで結晶化した結晶をろ取、ヘキサン洗浄、乾燥して、目的物である融点109-110℃の  $\alpha$ -[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)-2,3-ジフルオロフェノキシ]プロピオン酸 (化合物No. 206) 217mgを得た。

合成例1～16および前記した製法〔1〕～〔3〕に準じた方法で製造される式(I)の化合物を表1～19に示す。

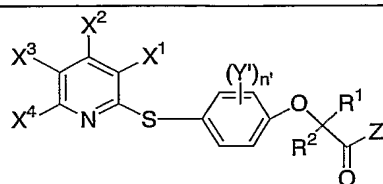


表 1

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
1	Cl	H	Cl	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
2	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
3	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
4	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	融点126—128℃
5	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	融点63—65℃
6	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	イソプロピル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
7	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	イソプロピル	H	OH	油状物質
8	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点73—74℃
9	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	COOH	OH	融点133—134℃
10	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	Ph	H	OCH <sub>3</sub>	融点73—74℃
11	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	Ph	H	OH	融点91—93℃
12	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	融点126—127℃
13	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
14	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	融点105—106℃
15	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点87—88℃
16	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	H	H	OH	融点158—161℃
17	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	シクロブチル		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
18	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	シクロブチル		OH	融点80—81℃
19	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	OPh	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
20	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	OPh	H	OH	融点103℃

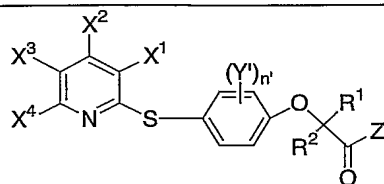


表 2

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
21	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
22	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	融点 48℃
23	Cl	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
24	Cl	H	Cl	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
25	Cl	H	Cl	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 129-135℃
26	CF <sub>3</sub>	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 72-73℃
27	CN	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
28	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
29	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
30	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 157-160℃
31	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 110-111℃
32	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
33	CN	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 95-100℃
34	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 136-138℃
35	Cl	H	COOCH <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
36	Cl	H	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	融点 65℃
37	Cl	H	Cl	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
38	Cl	H	Cl	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 178-179℃
39	NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
40	CF <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
41	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 135-137℃

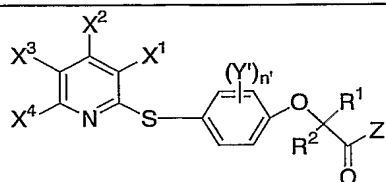


表 3

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
42	H	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	油状物質
43	H	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	油状物質
44	H	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-シクロヘキシル	油状物質
45	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-t-Bu	融点53—54℃
46	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-Ph	融点161—162℃
47	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	融点170—171℃
48	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	融点96—97℃
49	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	融点164—165℃
50	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	融点188—190℃
51	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHSO <sub>2</sub> Ph	融点62—63℃
52	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(4-ニトロフェニル)	融点177—178℃
53	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(2-ニトロフェニル)	融点112—116℃
54	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(4-クロロフェニル)	融点180—181℃
55	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-ピリジル オキシ	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
56	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-ピリジル オキシ	H	OH	融点97—100℃
57	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
58	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点151—153℃
59	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点150—154℃
60	NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点124—126℃
61	H	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	S-(4-クロロフェニル)	油状物質

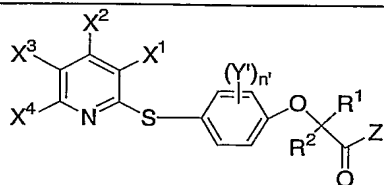


表 4

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
62	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	油状物質
63	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	融点 55—57℃
64	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	油状物質
65	H	H	NO <sub>2</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	融点 59—60℃
66	H	H	Br	H	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
67	H	H	NO <sub>2</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 160—162℃
68	H	H	Br	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 35—40℃
69	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-n-Bu	融点 132—134℃
70	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(4-メトキシフェニル)	融点 178—181℃
71	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-3-ピリジル	融点 142—144℃
72	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-シクロヘキシル	融点 155—157℃
73	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	ピペリジノ	融点 118—119℃
74	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)	融点 152—155℃
75	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)	融点 170—172℃
76	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(4-メチルフェニル)	融点 181—183℃
77	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(3,5-ジフルオロフェニル)	融点 168—170℃



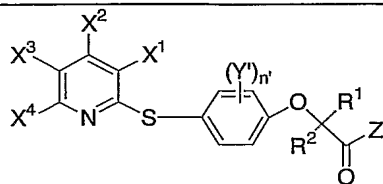


表 5

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
78	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(2-フルオロフェニル)	融点133—135℃
79	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)	融点172—173℃
80	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-CH <sub>2</sub> Ph	融点113—114℃
81	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(2,6-ジフルオロフェニル)	融点174—176℃
82	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(4-フルオロフェニル)	融点181—183℃
83	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-フェノキシフェニル	融点180—181℃
84	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	4-メチルピペラジン-1-イル	融点169—171℃
85	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(3,4-ジメトキシフェニル)	融点188—189℃
86	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	4-ベンジルピペラジン-1-イル	融点40—43℃
87	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-ピリジル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点97—99℃
88	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-ピリジル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
89	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-ピリジル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
90	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-4-ピリジル	融点142—144℃
91	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-2-ピリジル	融点106—107℃
92	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(6-クロロ-3-ピリジル)	融点175—176℃
93	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(イソキサゾール-3-イル)	融点141—143℃
94	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(インダール-5-イル)	融点134—135℃
95	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(ベンゾチアゾール-6-イル)	融点139—141℃
96	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-クロロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
97	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(4-メチルチアゾール-2-イル)	融点69—73℃

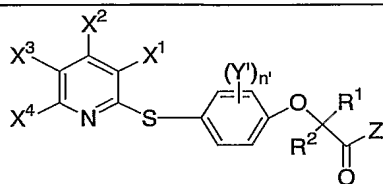


表 6

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
98	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)	融点152—153℃
99	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)	融点153—154℃
100	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-クロロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点55—57℃
101	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-クロロフェニル	H	OH	融点168—169℃
102	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-クロロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
103	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-クロロフェニル	H	OH	融点110—113℃
104	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-クロロフェニル	H	OH	融点188—189℃
105	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(ベンゾチアゾール-2-イル)	融点68—71℃
106	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-CF <sub>3</sub> フェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
107	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-CF <sub>3</sub> フェニル	H	OH	融点147—150℃
108	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-CF <sub>3</sub> フェニル	H	OH	融点137—138℃
109	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-メキシフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
110	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-メキシフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
111	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-メキシフェニル	H	OH	融点125—127℃
112	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-メキシフェニル	H	OH	融点148—150℃
113	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-メチルフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
114	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-メチルフェニル	H	OH	融点146—148℃
115	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-クロロ-4-ニトロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点32—35℃

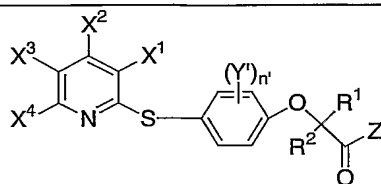


表 7

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
116	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-クロロ-4-ニトロフェニル	H	OH	融点204—205℃
117	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	油状物質
118	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
119	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OH	融点110—112℃
120	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
121	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OH	融点99—102℃
122	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-ナフチル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点100—101℃
123	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	2-ナフチル	H	OH	融点107—110℃
124	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	NH—(イソキサゾール-3-イル)	融点119—122℃
125	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	NH—(イソキサゾール-3-イル)	融点120—123℃
126	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-ヒフエニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点79—81℃
127	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-ヒフエニル	H	OH	融点101—103℃
128	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH—シクロプロピル	融点145—146℃
129	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	1-ナフチル	H	OH	融点64—70℃
130	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-ニトロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点101—104℃
131	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-ニトロフェニル	H	OH	融点156—159℃
132	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-フルオロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
133	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	4-フルオロフェニル	H	OH	融点145—147℃

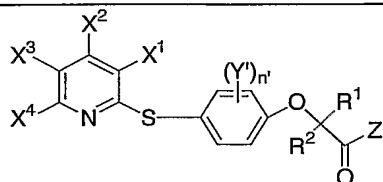


表 8

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
134	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-フルオロフェニル	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点86—88℃
135	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	3-フルオロフェニル	H	OH	融点139—142℃
136	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(チアゾール-2-イル)	融点174—176℃
137	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(ピラジシン-2-イル)	融点158—160℃
138	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(2,5-ジメチル-2-ヒピラゾール-3-イル)	融点197—199℃
139	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)	融点169—171℃
140	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(ピロリジン-1-イル)	融点170—172℃
141	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点149—150℃
142	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> COOH	融点179—180℃
143	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHOH	融点162—164℃
144	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CF <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点65—69℃
145	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CF <sub>3</sub>	F	OH	融点135—143℃
146	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CF <sub>3</sub>	F	OPh-4-(3-Cl,5-CF <sub>3</sub> -2-ピリジルチオ)	油状物質
147	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
148	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	OH	融点140—142℃
149	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-(イソキサゾール-5-イル)	融点146—147℃
150	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NHOCH <sub>3</sub>	融点155—156℃

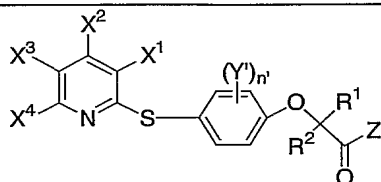


表 9

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
151	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> )OCH <sub>3</sub>	融点120—122℃
152	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> )OH	融点174—176℃
153	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	NH-NH <sub>2</sub>	融点194—195℃
154	H	H	CF <sub>3</sub>	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
155	H	H	CF <sub>3</sub>	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点102—104℃
156	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	0	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
157	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点78—79℃
158	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OCH <sub>3</sub>	融点115—117℃
159	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点137—138℃
160	F	H	CF <sub>3</sub>	H	0	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
161	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	OH	融点136—137℃
162	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	NH-(イソキサゾール-5-イル)	融点140—142℃
163	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	NH-(イソキサゾール-5-イル)	融点145—146℃
164	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	0		H	ONa	融点148—150℃

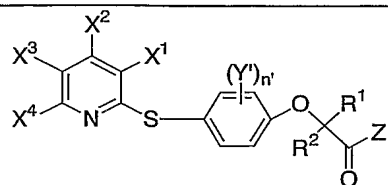


表 1 0

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	(Y) <sub>n'</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
165	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
166	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
167	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
168	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 4 9 - 1 5 1 °C
169	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 2 1 - 1 2 2 °C
170	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 2 7 - 1 2 8 °C
171	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 5 8 - 5 9 °C
172	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
173	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 7 5 - 7 7 °C
174	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 4 1 - 1 4 2 °C
175	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 9 9 - 1 0 1 °C
176	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 2 6 - 1 2 7 °C
177	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-t-Bu	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
178	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-t-Bu	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
179	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
180	H	H	CF <sub>3</sub>	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
181	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-t-Bu	CH <sub>3</sub>	H	OH	amorphous
182	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-t-Bu	CH <sub>3</sub>	H	OH	amorphous
183	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 2 5 - 1 2 6 °C
184	H	H	CF <sub>3</sub>	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	OH	油状物質
185	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 7 5 - 7 6 °C

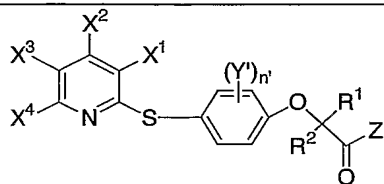


表 1 1

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	(Y') <sub>n'</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
186	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
187	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-Cl	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 164 - 165 °C
188	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 68 - 72 °C
189	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F		H	OCH <sub>3</sub>	融点 97 - 99 °C
190	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 68 - 69 °C
191	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F		H	OCH <sub>3</sub>	油状物質
192	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
193	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F		H	OH	融点 93 - 96 °C
194	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F		H	OH	融点 109 - 112 °C
195	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 85 - 88 °C
196	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F		H	OCH <sub>3</sub>	融点 98 - 99 °C
197	F	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,5-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 48 - 50 °C
198	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F		H	OH	融点 99 - 100 °C
199	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 126 - 128 °C
200	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,5-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 109 - 111 °C
201	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F	CH <sub>3</sub>	H	NH-(イソキサゾール-3-イル)	融点 141 °C
202	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F,5-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
203	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
204	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
205	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F,5-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 152 - 153 °C

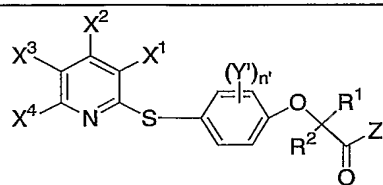


表 1 2

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	(Y') <sub>n'</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
206	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 109 - 110 °C
207	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 76 - 80 °C
208	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F		H	OCH <sub>3</sub>	融点 49 - 50 °C
209	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F		H	OH	融点 113 - 115 °C
210	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 62 - 63 °C
211	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
212	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	
213	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
214	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F		H	OH	
215	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F		H	OH	
216	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 120 - 122 °C
217	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
218	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	2-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	
219	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 82 - 85 °C
220	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F		H	OH	
221	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F		H	OH	
222	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
223	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
224	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 119 - 123 °C
225	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
226	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F		H	OH	



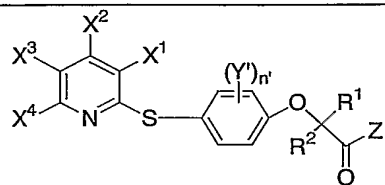


表 1 3

No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	(Y') <sub>n'</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
227	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F		H	OH	
228	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
229	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
230	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F		H	OH	
231	I	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	
232	I	H	CF <sub>3</sub>	H	3-F		H	OH	
13-1	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
13-2	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
13-3	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 34 - 39 °C
13-4	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,6-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
13-5	I	H	CF <sub>3</sub>	H	2-F,3-F	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

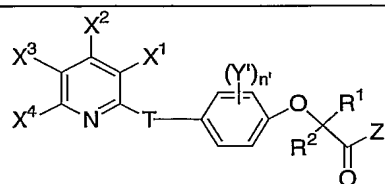
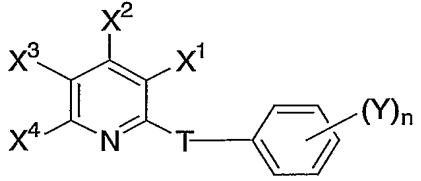


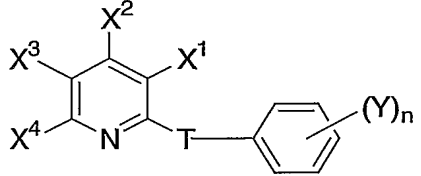
表 1 4

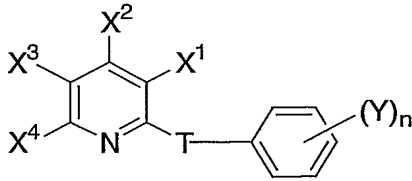
No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	T	n'	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	物性
233	Cl	H	Cl	H	SO	O	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
234	Cl	H	Cl	H	SO <sub>2</sub>	O	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
235	H	H	CF <sub>3</sub>	H	SO	O	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 2 9—1 3 2℃
236	H	H	CF <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub>	O	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 6 1—1 6 3℃
237	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
238	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>	H	OH	融点 1 0 8℃
239	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
240	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>	H	O-n-Bu	油状物質
241	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	融点 1 4 9—1 5 1℃
242	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	油状物質
243	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	SO	O		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
244	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub>	O		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
245	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub>	O		H	OH	融点 1 3 4—1 3 5℃

<div style="text-align: center;">  </div>							
表 1 5							
No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	T	(Y) <sub>n</sub>	物性
246	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OCH <sub>3</sub>	融点 8 2 — 8 3 °C
247	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)	融点 7 3 — 7 4 °C
248	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-NO <sub>2</sub>	融点 7 5 — 7 6 °C
249	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-Cl	融点 6 2 — 6 3 °C
250	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	融点 1 0 1 — 1 0 2 °C
251	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-OCH(CH <sub>3</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	油状物質
252	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-OCH(CH <sub>3</sub> )COOH	油状物質
253	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OCH <sub>2</sub> Ph	融点 7 0 — 7 1 °C
254	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-NHCO-シクロヘキシル	融点 2 2 9 — 2 3 0 °C
255	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-OCH <sub>3</sub>	融点 8 3 °C
256	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-OCH <sub>3</sub>	油状物質
257	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	n=0	油状物質
258	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-NHCOCH <sub>3</sub>	融点 1 6 3 °C
259	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	NH	4-OCH <sub>3</sub>	融点 5 9 °C
260	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )Ph	油状物質
261	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-CH <sub>3</sub>	油状物質
262	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-t-Bu	油状物質
263	Cl	H	Cl	H	S	3-CF <sub>3</sub> , 4-NO <sub>2</sub>	融点 7 2 — 7 5 °C
264	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	3-Cl, 6-Cl, 4-NO <sub>2</sub>	融点 1 1 5 — 1 1 6 °C
265	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	2-Cl, 3-Cl, 6-Cl, 4-NO <sub>2</sub>	融点 1 1 3 — 1 1 8 °C

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">表 1 6</div>  </div>							
No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	T	(Y) <sub>n</sub>	物性
266	H	H	CF <sub>3</sub>	H	O	2-NO <sub>2</sub>	融点 8 2—8 4℃
267	H	H	H	H	S	2-Cl, 4-NO <sub>2</sub> , 6-CF <sub>3</sub>	融点 7 4—7 5℃
268	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-NO <sub>2</sub> , 6-NO <sub>2</sub> , 4-CF <sub>3</sub>	融点 116—118℃
269	H	H	Br	H	S	3-CF <sub>3</sub> , 4-NO <sub>2</sub>	融点 7 9—8 3℃
270	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S	3-CF <sub>3</sub> , 4-NO <sub>2</sub>	油状物質
271	H	H	CF <sub>3</sub>	H	O	2-Cl, 4-NO <sub>2</sub> , 5-Cl	融点 5 4—5 6℃
272	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	3-Cl, 4-NO <sub>2</sub>	油状物質
273	NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-CF <sub>3</sub>	融点 4 7—4 8℃
274	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-CH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	油状物質
275	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	4-NHCH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状物質
276	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	4-NHCH(CH <sub>3</sub> )COOH	融点 123—124℃
277	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	4-Br, 3-OCH(CH <sub>3</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 5 6—5 8℃
278	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OH	融点 123—124℃
279	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-OH	融点 9 7℃
280	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	O	4-OH	融点 7 6—7 7℃
281	Cl	H	H	H	S	4-OH	融点 167—171℃
282	Cl	H	Cl	H	S	4-OH	融点 142—145℃
283	CF <sub>3</sub>	H	H	H	S	4-OH	融点 133—140℃
284	CN	H	H	H	S	4-OH	融点 174—175℃
285	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	S	4-OH	融点 151—154℃
286	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	S	4-OH	融点 9 3—9 5℃

<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;">表 1 7</div>  </div>							
No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	T	(Y) <sub>n</sub>	物性
287	CN	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	S	4-OH	融点168—169℃
288	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	4-OH	融点173—174℃
289	Cl	H	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	S	4-OH	融点139—141℃
290	Cl	H	COOCH <sub>3</sub>	H	S	4-OH	融点159—161℃
291	Cl	H	Cl	Cl	S	4-OH	融点160—161℃
292	NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OH	融点104—106℃
293	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	S	4-OH	融点186—188℃
294	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	S	4-OH	融点168—170℃
295	H	H	NO <sub>2</sub>	H	S	4-OH	融点172—173℃
296	H	H	Br	H	S	4-OH	融点139—140℃
297	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-NH <sub>2</sub>	融点117—118℃
298	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OCH <sub>2</sub> (2-ピリジル)	融点108—110℃
299	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-NHCH(CH <sub>3</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	融点 8 6 — 8 7 °C
300	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-NHCH(CH <sub>3</sub> )COOH	融点108—117℃
301	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OCH(CN)CH <sub>3</sub>	融点 7 9 — 8 0 °C
302	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-(1-(H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)	融点171—174℃
303	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-(1-(2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エトキシ)	融点173—175℃
304	H	H	CF <sub>3</sub>	Cl	S	4-OH	融点 7 9 — 8 1 °C
305	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	S	4-OH	融点143—146℃
306	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	S	4-OH	融点118—122℃

<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;">表 1 8</div>  </div>							
No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	T	(Y) <sub>n</sub>	物性
307	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-CH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 2 5 - 1 2 7 °C
308	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-CH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 1 6 - 1 1 8 °C
309	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 3 5 - 1 3 8 °C
310	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-CH <sub>3</sub> , 3-CH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 5 0 - 1 5 2 °C
311	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-CH <sub>3</sub> , 6-CH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 4 5 - 1 4 7 °C
312	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-CH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 0 7 - 1 0 9 °C
313	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-t-Bu, 4-OH	融点 1 4 2 - 1 4 3 °C
314	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-t-Bu, 4-OH	融点 1 2 9 - 1 3 1 °C
315	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-Cl, 4-OH	融点 1 3 1 - 1 3 2 °C
316	H	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-Cl, 4-OH	融点 1 3 0 - 1 3 1 °C
317	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-Cl, 4-OH	融点 9 5 - 9 6 °C
318	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-OH, 4-OCH <sub>3</sub>	融点 1 2 1 - 1 2 3 °C
319	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-OCH <sub>3</sub> , 4-OH	融点 1 3 9 - 1 4 1 °C
320	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-F, 4-OH	融点 1 1 5 - 1 1 7 °C
321	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 4-OH	融点 1 1 8 - 1 1 9 °C
322	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-OCH(CH <sub>3</sub> )COOH, 4-OCH <sub>3</sub>	融点 1 5 8 - 1 6 0 °C
323	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OH	融点 1 2 9 - 1 3 2 °C
324	F	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OH	融点 1 2 1 - 1 2 6 °C
325	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	4-OH, 2-F, 5-F	融点 1 3 6 °C
326	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	3-F, 5-F, 4-OH	融点 1 3 1 - 1 3 4 °C
327	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 6-F, 4-OH	融点 1 3 9 - 1 4 2 °C
328	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 3-F, 4-OH	融点 1 2 5 - 1 2 8 °C

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;">表 1 9</div>  </div>							
No.	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	T'	(Y) <sub>n</sub>	物性
329	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 6-F, 4-OH	融点 156 – 158℃
330	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 3-F, 4-OH	融点 134 – 138℃
331	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 6-F, 4-OH	融点 169 – 171℃
332	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	S	2-F, 3-F, 4-OH	融点 148 – 150℃

#### 試験例 1（サイトカイン産生抑制作用の評価試験）

マウス脾臓細胞を抗マウスCD3抗体およびIL-2を処理することによりサイトカイン産生を誘発した。このサイトカイン産生系に供試化合物を添加しその抑制作用を評価した。即ち、ホウ酸緩衝生理食塩溶液（pH 8.5）にて10～20 μg/mlに調製した抗マウスCD3抗体を96穴細胞培養プレートに50 μl/穴ずつ分注し、4℃で18時間放置した。未反応液を除去し、ハンス緩衝液で1回洗浄後、10%牛胎児血清（FCS）含有RPMI液で10 ng/mlに調製したIL-2を50 μl/穴ずつ分注した。陰性対照群では抗CD3抗体およびIL-2を除いて溶液のみを処理した。続いて、供試化合物希釈液（特に記載のない場合は濃度100ppm）を50 μl/穴ずつ分注し、これにBalb/cマウス（雌、7～10週齢）の脾臓から調製した1×10<sup>7</sup>個/mlの細胞懸濁液を100 μl/穴ずつ分注した。インキュベーター内（37℃、5%炭酸ガス）にて培養40～48時間後、培養上清を回収し、ELISA法にてサイトカイン産生量を測定した。

代表的なTh2タイプサイトカインとしてインターロイキン5（IL-5）を、代表的なTh1タイプサイトカインとしてインターフェロンγ（IFN-γ）をそれぞれ以下の方法にて測定した。即ち、IL-5の定量は、以下に示すELISA法にて行った。まず、1次抗体として、ラット抗マウスIL-5抗体（エンドジェン、Cod

eNo. MM-550C) を炭酸緩衝液 (pH 9.5) にて  $1 \mu\text{g/ml}$  に希釈し、 $50 \mu\text{l}$  / 穴ずつ 96 ウェルプレート (IWAKI, Code No. 3860-096) にまき、一晚 (16 ~ 24 時間)  $4^{\circ}\text{C}$  にてコートした。その後、プレートは、10% FCS 含有リン酸緩衝生理食塩水 pH 7.2 (ブロッキングバッファ) にて  $37^{\circ}\text{C}$  で 2 時間ブロッキングした ( $250 \mu\text{l}$  / 穴)。プレートを 0.05% Tween 20 (ナカライテスク, Code No. 281-51) を含む PBS (洗浄用バッファ) を用いて 4 回洗浄し、培養上清希釈液を  $50 \mu\text{l}$  / 穴ずつまき、室温にて 1 時間インキュベートした。検量線作成のため、リコンビナントマウス IL-5 (R&D システムズ、Code No. 405-ML) を使用した。プレートを洗浄用バッファを用いて 4 回洗浄し、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウス IL-5 抗体 (ファーマーミンジェン, Code No. 18062D) を 0.05% Tween 20 含有ブロッキングバッファにて  $0.5 \mu\text{g/ml}$  に希釈したものを加え ( $50 \mu\text{l}$  / 穴)、室温にて 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄バッファにて 4 回洗浄後、ストレプトアビジン標識ペルオキシダーゼ (プロザイム, Code No. CJ30H001) を 0.05% Tween 20 含有ブロッキングバッファにて 800 倍希釈したものを加え ( $50 \mu\text{l}$  / 穴)、室温、15 分間反応した。プレートを洗浄バッファにて 4 回洗浄し、TNB 基質溶液 (シグマ, Code No. T-8665)  $100 \mu\text{l}$  / 穴を加えて 10 ~ 20 分間発色させた。1 M 硫酸溶液を  $100 \mu\text{l}$  / 穴を加えて反応を停止後、マイクロプレートリーダー (スペクトラマックス、和光純薬工業) を用いて (波長  $450 \text{ nm}$ ) 吸光度を測定した。IFN- $\gamma$  の定量には、1 次抗体としてラット抗マウス IFN- $\gamma$  抗体 (ファーマーミンジェン, Code No. 18181D)、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウス IFN- $\gamma$  抗体 (ファーマーミンジェン, Code No. 18112D) を用いて IL-5 測定と同様の方法で行った。検量線作成のため、リコンビナントマウス IFN- $\gamma$  (ジェンザイム, Code No. 3485) を使用した。実験は、デュプリケートで行い、サイトカイン産生量の平均値を求めた。平均値より、以下の式にて抑制率 (%) を求め、結果を表 20 ~ 31 に示した。なお、表中の No. は化合物 No. を表し、供試化合物濃度が 100 ppm でない場合の抑制率を記載したものについては、供試化合物濃度を抑制率の後に ( ) で示した。



$$\text{抑制率 (\%)} = \{ 1 - (T - N) / (P - N) \} \times 100$$

ここで、T：供試化合物処理群の平均値、N：陰性対照群の平均値、P：陽性対照群の平均値を表す。

表 2 0

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
1	100		100	
2	84		29	
3	91		97	
4	97	89 (10ppm)	95	0 (10ppm)
5	91	59 (10ppm)	87	18 (10ppm)
6	98		98	
7	94	67 (10ppm)	43	0 (10ppm)
8	93		91	
9	92		41	
10	98	71 (10ppm)	100	0 (10ppm)
11	100	64 (10ppm)	100	6 (10ppm)
12	99	63 (10ppm)	100	0 (10ppm)
13	93		68	
14	95	58 (10ppm)	100	0 (10ppm)
15	22		23	
16	45		90	
17	98		100	
18	95	76 (10ppm)	91	0 (10ppm)
19	33		38	
20	100		100	
21	84		33	
22	100		100	
23	21		24	

表 2 1

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
24	80	55 (10ppm)	34	0 (10ppm)
25	90	53 (10ppm)	85	0 (10ppm)
26	31		40	
27	52		51	
28	27		57	
29	72		11	
30	47		98	
31	95		100	
32	70		0	
33	79		79	
34	89	76 (10ppm)	82	2 (10ppm)
35	40		19	
36	60	48 (10ppm)	34	2 (10ppm)
37	67	54 (10ppm)	23	0 (10ppm)
38	97	56 (10ppm)	98	0 (10ppm)
39	84		97	
40	99		99	
41	96	89 (10ppm)	92	0 (10ppm)
42	84		—	
43	82		—	
44	96		—	
45	100		100	
46	90		9	
47	75	75 (10ppm)	57	13 (10ppm)

表 2 2

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
48	100		100	
49	63		49	
50	80		86	
51	98	32 (10ppm)	99	0 (10ppm)
52	100		100	
53	65		79	
54	73		14	
55	100		100	
56	71		89	
57	40		38	
58	53		100	
59	98		6	
60	89	64 (10ppm)	97	12 (10ppm)
61	21 (2ppm)		5 (2ppm)	
62	91		25	
63	88		14	
64	88		—	
75	64	51 (10ppm)	40	2 (10ppm)
76	54	45 (10ppm)	31	0 (10ppm)
77	100	74 (10ppm)	100	0 (10ppm)
78	90	68 (10ppm)	39	3 (10ppm)
79	99	85 (10ppm)	100	21 (10ppm)
80	75		99	
81	90	80 (10ppm)	40	0 (10ppm)

表 2 3

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
82	61	72 (10ppm)	13	0 (10ppm)
83	66		95	
84	32		52	
85	58	50 (10ppm)	22	0 (10ppm)
86	100		100	
87	100	48 (10ppm)	100	14 (10ppm)
88	100		100	
89	100		100	
90	100	73 (10ppm)	100	0 (10ppm)
91	65	71 (10ppm)	39	0 (10ppm)
92	99	61 (10ppm)	100	9 (10ppm)
93	95	71 (10ppm)	100	3 (10ppm)
94	95	80 (10ppm)	97	0 (10ppm)
95	92	77 (10ppm)	96	7 (10ppm)
96	93		94	
97	97	68 (10ppm)	99	5 (10ppm)
98	89	78 (10ppm)	76	0 (10ppm)
99	83	73 (10ppm)	97	0 (10ppm)
100	99		100	
101	64		75	
102	100		100	
103	62	33 (10ppm)	88	0 (10ppm)
104	100	41 (10ppm)	100	0 (10ppm)
105	89		95	

表 2 4

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
106	61		77	
107	100		100	
108	99		100	
109	41		78	
110	59		70	
111	99	52 (10ppm)	100	0 (10ppm)
112	99		100	
113	68		76	
114	100	35 (10ppm)	100	0 (10ppm)
115	79	76 (10ppm)	56	33 (10ppm)
116	88		1	
117	100	59 (10ppm)	100	1 (10ppm)
118	73	62 (10ppm)	22	0 (10ppm)
119	91	70 (10ppm)	67	0 (10ppm)
120	90 (0.88ppm)		15	
121	92	87 (10ppm)	76	0 (10ppm)
122	33		61	
123	100		100	
124	99	68 (10ppm)	100	0 (10ppm)
125	99	91 (10ppm)	99	0 (10ppm)
126	27		61	
127	99	49 (10ppm)	100	12 (10ppm)
128	91	30 (10ppm)	95	0 (10ppm)
129	100		100	
130	79	39 (10ppm)	64	6 (10ppm)

表 2 5

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
131	100	47 (10ppm)	100	0 (10ppm)
132	90	39 (10ppm)	69	6 (10ppm)
133	98	37 (10ppm)	100	0 (10ppm)
134	92		68	
135	99	68 (10ppm)	99	0 (10ppm)
136	96		93	
137	96		81	
138	88		30	
139	100		99	
140	63		25	
141	57		12	
142	97		94	
143	100		100	
144	86		39	
145	77		79	
146	37		0	
147	100		79	
148	98		68	
149	99	93 (10ppm)	97	0 (10ppm)
150	98		64	
151	100		100	
152	100		100	
153	96		59	
154	62	52 (10ppm)	0	0 (10ppm)
155	88	54 (10ppm)	74	0 (10ppm)

表 2 6

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
156	94	74 (10ppm)	48	0 (10ppm)
157	87	79 (10ppm)	48	11 (10ppm)
158	83		23	
159	88		79	
160	83		0	
161	96	90 (10ppm)	83	0 (10ppm)
162	100	90 (10ppm)	99	11 (10ppm)
163	95	93 (10ppm)	91	4 (10ppm)
164	100	74 (10ppm)	100	1 (10ppm)
165	78		76	
166	83	60 (10ppm)	60	9 (10ppm)
167	92		94	
168	98	37 (10ppm)	100	0 (10ppm)
169	96	64 (10ppm)	100	0 (10ppm)
170	99		100	
171	93		88	
172	64		30	
173	90		86	
174	99		100	
175	98	30 (10ppm)	99	0 (10ppm)
176	100	37 (10ppm)	100	0 (10ppm)
177	100	51 (10ppm)	100	0 (10ppm)
178	100		100	
179	89	70 (10ppm)	79	0 (10ppm)
180	75		66	



表 2 7

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
181	100	68 (10ppm)	100	0 (10ppm)
182	100		100	
183	96	76 (10ppm)	98	0 (10ppm)
184	91		91	
185	34		25	
186	95	40 (10ppm)	81	0 (10ppm)
187	98	36 (10ppm)	99	0 (10ppm)
188	91	48 (10ppm)	74	0 (10ppm)
189	88		22	
190	90		19	
191	98	87 (10ppm)	93	0 (10ppm)
192	89	84 (10ppm)	44	0 (10ppm)
193	98	88 (10ppm)	98	0 (10ppm)
194	99	87 (10ppm)	95	6 (10ppm)
195	97	89 (10ppm)	96	0 (10ppm)
196	76		3	
197	82		0	
198	98	61 (10ppm)	93	0 (10ppm)
199	98	82 (10ppm)	82	0 (10ppm)
200	97	69 (10ppm)	89	0 (10ppm)
201	94	77 (10ppm)	93	0 (10ppm)
202	67	45 (10ppm)	36	0 (10ppm)
203	89		9	
204	84		15	
205	88		85	

表 2 8

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
206	95	84 (10ppm)	95	0 (10ppm)
207	97	78 (10ppm)	87	0 (10ppm)
208	93	87 (10ppm)	59	0 (10ppm)
209	99	80 (10ppm)	96	0 (10ppm)
233	100		100	
234	99		100	
235	31		13	
236	62		3	
237	40		25	
238	66	45 (10ppm)	62	7 (10ppm)
239	99		100	
240	67		—	
241	33 (2ppm)		24 (2ppm)	
242	26 (2ppm)		19 (2ppm)	
243	100		100	
244	100		100	
245	99		100	
246	100		100	
247	96	72 (10ppm)	90	0 (10ppm)
248	100		100	
249	100		100	
250	100	43 (10ppm)	100	20 (10ppm)
251	99		100	
252	99		100	

表 2 9

No.	IL-5產生抑制率 (%)	IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)
253	91	90
254	26	44
255	100	100
256	99	100
257	100	100
258	78	88
259	99	96
260	97	100
261	100	100
262	100	100
263	99	99
264	96	91
265	97	99
266	42 (2ppm)	30 (2ppm)
267	37 (2ppm)	5 (2ppm)
268	62 (2ppm)	75 (2ppm)
269	98 (32ppm)	100 (32ppm)
270	98 (32ppm)	89 (32ppm)
271	95 (32ppm)	97 (32ppm)
272	88 (32ppm)	96 (32ppm)
273	34 (2ppm)	21 (2ppm)
274	100	—
275	37	56
276	64	73

表 3 0

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
277	100		100	
278	100		100	
279	100		100	
280	100		100	
281	100		100	
282	100		100	
283	100		100	
284	99		100	
285	100		100	
286	100		100	
287	100		100	
288	100		100	
289	100		100	
290	99		100	
291	100		100	
292	100		100	
293	100	100 (10ppm)	100	38 (10ppm)
294	100		100	
297	100		100	
298	100		100	
299	97		97	
300	99		99	
301	100		100	
302	100	56 (10ppm)	100	0 (10ppm)
303	79		83	

表 3 1

No.	IL-5產生抑制率 (%)		IFN- $\gamma$ 產生抑制率 (%)	
304	100		100	
305	100		100	
306	96		100	
307	100		100	
308	100		100	
309	100		100	
310	100		100	
311	100		100	
312	100		100	
313	100		100	
314	100		100	
315	100		100	
316	100		100	
317	100		100	
318	100		100	
319	100		100	
320	100		100	
321	100		99	
322	77	42 (10ppm)	67	0 (10ppm)
323	100		100	
324	100		100	
325	100	47 (10ppm)	100	0 (10ppm)
326	100	47 (10ppm)	100	20 (10ppm)
327	100		100	
328	100	36 (10ppm)	100	16 (10ppm)

## 試験例 2 (マウスでの抗原 (OVA) 誘発 IL-5 産生における薬効評価試験)

BALB/c マウス (日本エスエルシーより購入、雄、5~8 週齢) の皮下に  
 アラムアジュバント (硫酸アルミニウムカリウム、ナカライテスク社製 No. 017-  
 27) 2 mg と共に調製したオブアルブミン (OVA) (SIGMA 社製 No. A-5503) 0.  
 2 mg/匹を免疫した。その 2 週間後、5  $\mu$ g/ml の OVA 生理食塩液 0.  
 2 ml をマウスの腹腔内に投与しインターロイキン-5 (IL-5) の産生を惹  
 起した。更に 6 時間後にマウスを炭酸ガスにて安楽死させ、pH 7.2 の 0.0  
 1 M リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 2 ml を腹腔内に注入し、腹部をよく揉ん  
 だ後、腹腔内液を回収した。回収液を冷却小型遠心機 10,000 rpm、4℃  
 、10 分間遠心後、上清を回収し測定時まで -80℃ にて冷凍保存した。IL-  
 5 産生量は、前記と同様の ELISA 法により測定した。供試化合物は、OVA  
 腹腔内投与 1 時間前に皮下あるいは経口投与した。薬効評価は、溶媒対照と比較  
 した抑制率 (%) で表わした。結果を表 32 に示す。なお、表中の No. は化合  
 物 No. を表す。

表 32

No.	投与量 mg/kg	投与経路	抑制率 (%)
189	200	皮下	33
159	200	皮下	44
199	200	皮下	68
207	200	皮下	79
207	300	経口	77
206	300	経口	39
119	300	皮下	52
121	300	皮下	41
164	300	皮下	54
63	300	皮下	58

### 試験例 3 (マウスでの抗原 (OVA) 誘発好酸球浸潤に対する薬効評価試験)

BALB/c マウス (日本エスエルシーより購入、雄、5~8 週齢) の皮下にアラムアジュバント (水酸化アルミニウムゲル、LSL 社製 No. LG-600) 2 mg と共に調製したオブアルブミン (OVA) (SIGMA 社製 No. A-5503) 10  $\mu$ g/匹を免疫した。その 2 週間後、再度同様に OVA を皮下免疫した。2 回目の免疫の 12 日後、5  $\mu$ g/ml の OVA 生理食塩液 0.2 ml をマウスの腹腔内に投与し好酸球浸潤を惹起した。更に 24 時間後にマウスを炭酸ガスにて安楽死させ、pH 7.2 の 0.01 M リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 2 ml を腹腔内に注入し、腹部をよく揉んだ後、腹腔内液を回収した。回収液を Hinkelman 液で染色し、好酸球数を顕微鏡下にてカウントした。供試化合物は、OVA 腹腔内投与 1 時間前に 300 mg/kg 皮下投与した。薬効評価は、溶媒対照と比較した抑制率 (%) で表した。薬効評価結果を表 33 に示す。

表 33

化合物 No.	例数	腹腔内浸潤好酸球数 (抑制率%)
No. 63	8	94%
No. 64	8	94%

### 試験例 4 (感作モルモットでの抗原 (OVA) 誘発気道過敏反応における薬効評価試験)

ハートレー系モルモット (九動株式会社より購入、雄、5 週齢入荷) を 1 週間検疫馴化後、OVA 10  $\mu$ g および水酸化アルミニウムゲル 10 mg を含む生理食塩水 0.5 ml を腹腔内投与することにより感作した。更に 14 日後に同様の抗原調製を行いブースター投与し、最終感作 14~21 日目に気道反応性亢進に対する薬効評価試験を実施した。OVA 吸入誘発 30 分前にピリラミン (10 mg/kg, ip) で処置し、超音波ネブライザー (オムロン社製 NE-U12) を用い、10 mg/ml の OVA 溶液を 10 分間吸入曝露した。覚醒下の気道抵抗の測定は、総合呼吸機能解析システム (MIPS 社製 Pulmos-I) を用い、OVA 吸入誘発

前および4時間後に1回、それぞれ100呼吸分の気道抵抗 ( $s R a w$ ) を測定した。気道反応性の測定は、気道抵抗測定後、動物をペントバルビタール ( $50 \text{ mg/kg}$ ,  $i p$ ) で麻酔し、気管および総頸静脈にカニューレーションを行った。気管カニューレを定量式人工呼吸装置に接続し人工呼吸した。OVA吸入誘発5時間後のアセチルコリン (ACh) ( $5$ 分間隔で $2$ 、 $5$ 、 $10$ および $20 \mu \text{g/kg}$ ,  $i v$ ) の気道反応性を気道収縮として測定した。気道収縮は気管カニューレの副側路に接続した差圧トランスデューサ (Validyne, Gould) により通気圧の変化として測定した。化合物No. 63はOVA吸入1時間前に $300 \text{ mg/kg}$ 皮下投与した。気道抵抗および気道反応性における評価結果を表34および35に示す。

表34

試験群	例数	$s R a w$ [ $\text{cmH}_2\text{O} \times \text{mL} / (\text{mL} / \text{sec})$ ]	
		pre	4時間
陰性対照群	6	$2.14 \pm 0.27$	$2.35 \pm 0.22$
陽性対照群	6	$2.25 \pm 0.16$	$3.40 \pm 0.29^{**}$
化合物No. 63投与群	6	$2.27 \pm 0.15$	$2.83 \pm 0.34$

注) \*\*:  $p < 0.01$ にてpreとの有意差あり (paired t-test)

表35

試験群	例数	気道内圧増加 (%)	
		ACh ( $\mu \text{g/kg}$ , $i v$ )	
		base	20
陰性対照群	6	$6.02 \pm 0.43$	$12.30 \pm 2.43$
陽性対照群	6	$10.88 \pm 1.12$	$40.16 \pm 5.67^{**}$
化合物No. 63投与群	6	$7.30 \pm 0.31$	$13.54 \pm 1.95^{##}$

注) \*\*:  $p < 0.01$ にて陰性対照群との有意差あり (Student t-test)

##:  $p < 0.01$ にて陽性対照群との有意差あり (Dunnett's multiple test)



試験例 5（感作マウスでの抗原（OVA）誘発気道過敏反応における薬効評価試験）

BALB/c マウス（日本エスエルシーより購入、雄、5～8週齢）の皮下にアラムアジュバント（硫酸アルミニウムカリウム、ナカライテスク社製No. 017-27）2mgと共に調製したオブアルブミン（OVA）（SIGMA社製No. A-5503）0.2mg/匹を免疫した。更に14日後に同様の抗原調製を行い0.1mg/匹ブースター投与した。最終感作14日目より3日間、超音波ネブライザー（オムロン社製NE-U12）を用い、20mg/mlのOVA溶液を1日1回20分間吸入曝露した。覚醒下の気道反応性の測定は、無拘束チャンバーでの呼吸機能解析システム（BUXCO社製WBP-SYSTEM）を用い、最終OVA吸入誘発24時間後のメサコリン（MCh）（8分間隔で3、6、12、25および50mg/ml）の気道反応性をEnhanced pause（Penh）（Am J Respir Crit Care Med、156巻、766-775頁、1997b、Hamelmann Eらを参考）として測定した。化合物No. 207はOVA吸入1時間前毎に300mg/kg経口投与した。気道反応性における評価結果を表36に示す。

表 3 6

群	例数	Penh MCh (mg/ml)	
		base	50
陰性対照群	4	0.45 ± 0.03	4.56 ± 0.89
陽性対照群	4	0.40 ± 0.12	11.90 ± 2.61***
化合物No. 207投与群	4	0.43 ± 0.15	8.37 ± 1.79#

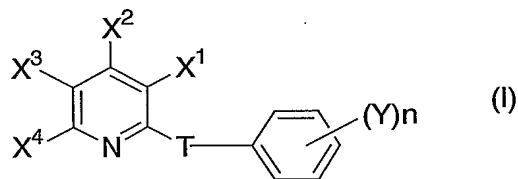
注) \*\*\* :  $p < 0.001$  にて陰性対照群との有意差あり (Student t-test)

# :  $p < 0.05$  にて陽性対照群との有意差あり (Student t-test)

本発明は、免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療薬および／または予防薬として有用なサイトカイン産生抑制剤を提供する。

## 請求の範囲

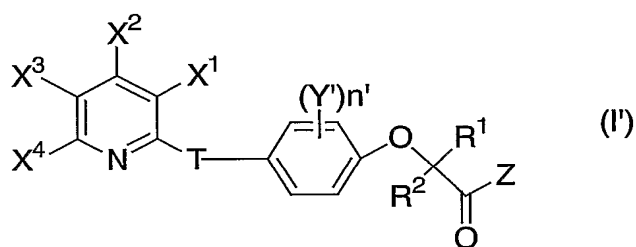
## 1. 式 (I) :



〔式中、 $X^1$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アルキル基またはシアノ基であり； $X^2$  は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり；T は O、S、SO、SO<sub>2</sub> または NH であり；Y はハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ニトロ基、水酸基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキル基で置換されてもよいアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、ヒドロキシカルボニルアルキルアミノ基または O-A-COZ 基 {A は CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 基、CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 基または CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 基 (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、アルコキシ基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいフェノキシ基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい複素環オキシ基、アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基であるか；あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> で環を形成してもよい) であり；Z は水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルコキシ基、アシルオキシメチル基、アルキル基、アルキルチオ基、ベンジルオキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 基 (R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール

基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であるか；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい）または $NHNR^7R^8$ 基（ $R^7$ 、 $R^8$ は前述の通りである）であり；あるいはZおよびAで環を形成してもよい}であり；nは0～5の整数である〕で表されるピリジン誘導体またはその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。

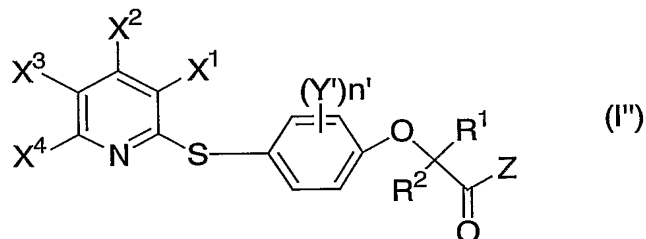
2. 式(I')：



〔式中、 $X^1$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アルキル基またはシアノ基であり； $X^2$ は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $T$ がO、S、SOまたは $SO_2$ であり； $Y'$ はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$ が水素原子、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基またはピリジリオキシ基であり； $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基であり；あるいは $R^1$ および $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく；Zが水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、 $NR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリー

ルスルホニル基であるか；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい) または $\text{NHN}R^7R^8$ 基 ( $R^7$ および $R^8$ は前述の通りである) であり； $n'$  は0～2の整数である] で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。

3. 式 (I'') :



[式中、 $X^1$  が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基であり； $X^2$  は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$  が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$  は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $Y'$  はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$  がアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基またはピリジリオキシ基であり； $R^2$  が水素原子、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$  および $R^2$  でアルキレン鎖による環を形成してもよく； $Z$  が水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオキシ基、 $\text{NR}^7R^8$  基 ( $R^7$  および $R^8$  がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であり；あるいは $R^7$  と $R^8$  が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい) または $\text{NHN}R^7R^8$  基 ( $R^7$  および $R^8$  は前述の通りである) であり； $n'$  は0～2の整数である] で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。

4.  $X^2$  が水素原子またはトリフルオロメチル基であり； $X^3$  が水素原子、ハロ

ゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基またはニトロ基であり； $X^4$ が水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり； $R^1$ がアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基またはナフチル基であり； $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$ および $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく； $Z$ が水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、 $NR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基である）または $NHNR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ は前述の通りである）である請求項3に記載のサイトカイン産生抑制剤。

5. サイトカインがTh1タイプサイトカインである請求項1に記載のサイトカイン産生抑制剤。

6. サイトカインがインターフェロン $\gamma$ である請求項1に記載のサイトカイン産生抑制剤。

7. サイトカインがTh2タイプサイトカインである請求項1に記載のサイトカイン産生抑制剤。

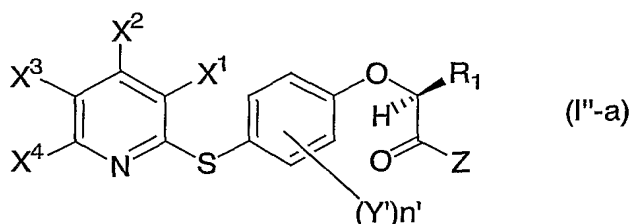
8. サイトカインがインターロイキン5である請求項1に記載のサイトカイン産生抑制剤。

9. 請求項1に記載の化合物またはその塩を含有する免疫機能の異常亢進を伴う疾患に対する予防または治療薬。

10. 免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患である請求項9に記載の予防または治療薬。

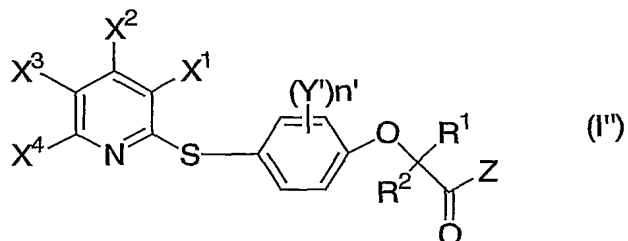
11. 免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、好酸球増加症候群または喘息である請求項9に記載の予防または治療薬。

12. 式(I' - a)：



〔式中、 $X^1$ が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基であり； $X^2$ は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $Y'$ はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$ がアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコシアルキル基、フェノキシ基またはピリジロキシ基であり； $Z$ が水酸基、アルコキシ基、アルコシアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオキシ基、 $NR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよいアリールスルホニル基であり；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい）または $NHNR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ は前述の通りである）であり； $n'$ は0～2の整数である〕で表されるピリジン誘導体またはその塩。

### 13. 式(I''):



〔式中、 $X^1$ が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基であり； $X^2$ は水素原子、トリフルオロメチル基またはアルキル基であり； $X^3$ が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、ニト

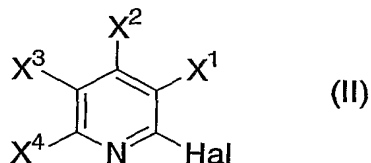
ロ基またはメチルスルホニル基であり； $X^4$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフル  
 オロメチル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $Y'$ はハロゲン原子、ハ  
 ロアルキル基、アルキル基またはアルコキシ基であり； $R^1$ がアルキル基、ハロア  
 ルキル基、置換されてもよいフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、アルコキシ  
 アルキル基、フェノキシ基またはピリジリオキシ基であり； $R^2$ が水素原子、ハロ  
 ゲン原子、アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基であり；あるいは $R^1$ お  
 よび $R^2$ でアルキレン鎖による環を形成してもよく； $Z$ が水酸基、アルコキシ基、  
 アルコキシアルコキシ基、アシルオキシメチル基、置換されてもよいアリールオ  
 キシ基、 $NR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ がそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよ  
 いアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール  
 基、置換されてもよい複素環基、水酸基、アルコキシ基または置換されてもよい  
 アリールスルホニル基であり；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含  
 むか含まずして環を形成してもよい）または $NHNR^7R^8$ 基（ $R^7$ および $R^8$ は前述  
 の通りである）であり； $n'$ は0～2の整数である（但し、 $X^2$ および $X^4$ が水素  
 原子であり、 $R^1$ がメチル基であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $n'$ が0であり、 $Z$   
 が水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルキル基で置換されても  
 よいアミノ基、2-ピリジルアミノ基、 $NR-Ar$ 基（ $Ar$ はハロゲン原子で置換  
 されてもよいナフチル基；ハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ  
 、ヒドロキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノ、トリフルオロ  
 メチル、チオアミドもしくはニトロで置換されてもよいベンジル基；またはハロ  
 ゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、モノアルキルア  
 ミノ、ジアルキルアミノ、アミノ、トリフルオロメチル、チオアミドもしくはニ  
 トロで置換されてもよいフェニル基であり、 $R$ は水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基  
 である）または $NR'R''$ 基（ $R'$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基または $C_{2-3}$ ヒ  
 ドロキシアルキル基であり； $R''$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{2-3}$ ヒドロキ  
 シアルキル基またはメトキシ基である）であるとき、（1） $X^1$ が水素原子であり  
 ；かつ $X^3$ がハロゲン原子またはトリフルオロメチル基である場合ならびに（2）  
 $X^1$ がハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり；かつ $X^3$ が水素原子、ハ

ロゲン原子またはトリフルオロメチル基である場合を除く} } で表されるピリジン誘導体またはその塩。

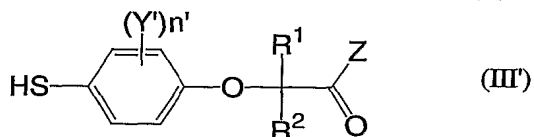
14.  $X^1$  がハロゲン原子であり； $X^2$  が水素原子であり； $X^3$  がトリフルオロメチル基であり； $X^4$  が水素原子であり； $Y'$  がハロゲン原子であり； $n'$  が1または2である請求項13に記載のピリジン誘導体またはその塩。

15.  $X^1$  がハロゲン原子であり； $X^2$  が水素原子であり； $X^3$  がトリフルオロメチル基であり； $X^4$  が水素原子であり； $Y'$  がハロゲン原子であり； $n'$  が1または2であり； $R^1$  がアルキル基であり； $R^2$  が水素原子であり； $Z$  が水酸基である請求項13に記載のピリジン誘導体またはその塩。

16. 前記請求項13に記載の式(I')の化合物またはその塩の製造方法であって、式(II)：

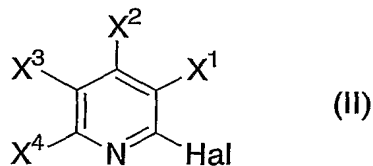


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は前記請求項13に定義された通りであり、Hal はハロゲン原子である) で表される化合物と、式(III')：



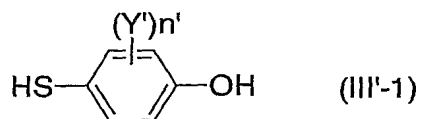
(式中、 $Y'$ 、 $n'$ 、 $Z$ 、 $R^1$  および  $R^2$  は前記請求項13に定義された通りである) で表される化合物とを反応させることを特徴とする前記化合物またはその塩の製造方法。

17. 前記請求項13に記載の式(I')の化合物またはその塩の製造方法であって、(1)式(II)：

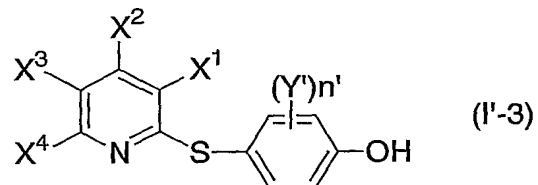


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は前記請求項13に定義された通りであり、Hal はハロゲン原子である) で表される化合物と、式(III'-1)：





(式中、Y' および n' は前記請求項 13 に定義された通りである) で表される化合物とを反応させて、式 (I' - 3) :



(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、Y' および n' は前述の通りである) で表される化合物を製造する第一工程および(2)第一工程で得られた式 (I' - 3) の化合物と、式 (V') : Hal-OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-COZ [式中、Hal はハロゲン原子であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および Z は前記請求項 13 に定義された通りである] で表される化合物とを反応させて、前記式 (I'') の化合物を得る第二工程より構成されることを特徴とする前記化合物またはその塩の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01712

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/64, 213/70, 213/80, 213/85, 401/12, 413/12, 417/12, A61K31/4406, 31/443, 31/4439, 31/4545, 31/496, A61P3/10, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 21/04, 25/00, 27/02, 29/00, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/64, 213/70, 213/80, 213/85, 401/12, 413/12, 417/12, A61K31/4406, 31/443, 31/4439, 31/4545, 31/496, A61P3/10, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 21/04, 25/00, 27/02, 29/00, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/40227 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 June, 2001 (07.06.01), Full text; particularly, description, page 64, lines 1 to 8, pages 796 to 798, examples 24(96), (98), pages 804 to 805, example 24(109), pages 804 to 805, example 24(108), pages 857 to 858, example 37(37), page 915, example 40(31), page 966, example 44(7), page 976, example 47(4) & EP 1236726 A1	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	JP 9-77740 A (TAISHO PHARMACEUT CO., LTD.), 25 March, 1997 (25.03.97), Full text; particularly, Claims, Par. No. [0001], page 8, compound 16, page 10, compound 44 (Family: none)	1, 5-11 2-4, 12-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" "X" "Y" "&"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family
--------------------------------------	---	--------------------------	---

Date of the actual completion of the international search  
13 May, 2003 (13.05.03)

Date of mailing of the international search report  
03 June, 2003 (03.06.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01712

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 949242 A1 (CHUGAI PHARMACEUT CO., LTD.), 13 October, 1999 (13.10.99), Full text; particularly, Claims, description, page 110, lines 38 to 43 & WO 98/28257 A1 & US 6331553 A	1,5-11 2-4,12-17
X A	JP 10-237028 A (CHUGAI PHARMACEUT CO., LTD.), Full text; particularly, Claims, Par. No. [0224], page 54, examples 9 to 21 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	US 3689653 A (SCHERING CORP.), 05 September, 1972 (05.09.72), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	US 4186204 A (ELI LOLLY AND CO.), 29 January, 1980 (29.01.80), Full text; particularly, Claims, column 3, lines 7 to 10 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	WO 95/33462 A1 (SMITHCLINE BEECHAM CORP.), 14 December, 1995 (14.12.95), Full text; particularly, Claims 16, 19, description 15 to 17 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	JP 63-39862 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 20 February, 1988 (20.02.88), Full text; particularly, Claims, page 2, upper left column, lines 7 to 13 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	WO 02/06276 A1 (LILLY CO. ELI), 24 January, 2002 (24.01.02), Full text; particularly, Claims, description, page 76 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	WO 02/12191 A1 (SHIONOGI & CO.), 14 February, 2002 (14.02.02), Full text; particularly, Claim 24 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17
X A	JP 62-223173 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 01 October, 1987 (01.10.87), Full text; particularly, Claims, page 5, upper right column, last line to lower left column, line 10 (Family: none)	1,5-11 2-4,12-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01712

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 61-126067 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 13 June, 1986 (13.06.86), Full text; particularly, Claims, page 9, from third to seventh lines below table 1 in the upper left column (Family: none)	1, 5-11 2-4, 12-17
P, X P, A	WO 02/46161 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.), 13 June, 2002 (13.06.02), Full text; particularly, Claims, description, page 40, lines 8 to 11 (Family: none)	1, 5-11 2-4, 12-17
P, A	WO 02/051397 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.), 04 July, 2002 (04.07.02), Full text & JP 2002-249473 A	1-17
A	EP 0273242 A2 (BAYER AG.), 06 July, 1988 (06.07.88), Particularly, Claims; description, pages 25 to 27, 37 to 40 & JP 63-170363 A & ZA 8709550 A	12-17
A	EP 0000483 A1 (THE DOW CHEMICAL CO.), 07 February, 1979 (07.02.79), Particularly, Claims & JP 54-024879 A & US 4551170 A	12-17
A	WO 82/00400 A1 (THE DOW CHEMICAL CO.), 18 February, 1982 (18.02.82), Particularly, Claims & JP 57-501028 A & GB 2091103 A	12-17
A	JP 54-55575 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.), 02 May, 1979 (02.05.79), Particularly, Claims (Family: none)	12-17
A	JP 55-69566 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.), 26 May, 1980 (26.05.80), Particularly, Claims (Family: none)	12-17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/01712

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Document 1 cited in Box C discloses drugs which contain as the active ingredient compounds represented by the general formula in claim 1 wherein T is O and Y is substituted alkyl and act as preventive or therapeutic agents against diseases and symptoms attributable to chemokines (which are included among cytokines), for example, various inflammatory diseases, asthma, atopic dermatitis, allergic eosinophilic gastroenteritis, chronic rheumatoid arthritis, diabetes, autoimmune diseases, and rejection after organ transplantation.

The inventions set forth in claim 1 have in common only one feature of (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest:** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.


# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01712

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

using 2-phenoxy pyridine derivatives in the prevention or treatment of diseases and symptoms attributable to cytokines, but this feature has been disclosed in Document 1, thus being not considered as a special technical feature linking the inventions.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D213/64, 213/70, 213/80, 213/85, 401/12, 413/12, 417/12, A61K31/4406, 31/443, 31/4439, 31/4545, 31/496, A61P3/10, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 21/04, 25/00, 27/02, 29/00, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D213/64, 213/70, 213/80, 213/85, 401/12, 413/12, 417/12, A61K31/4406, 31/443, 31/4439, 31/4545, 31/496, A61P3/10, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 21/04, 25/00, 27/02, 29/00, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 01/40227 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2001.06.07 全文献、特に、明細書第64頁第1-8行、第796頁-798の実施例24 (96) および実施例 (98)、第804-805頁の実施例24 (109)、第804-805頁の実施例24 (108)、第857-858頁の実施例37 (37)、第915頁の実施例40 (31)、第966頁の実施例44 (7)、第976頁の実施例47 (4)などを参照。 & EP 1236726 A1	1, 5-11 2-4, 12-17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13.05.03	国際調査報告の発送日 03.06.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9164 

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 9-77740 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD) 1997. 03. 25 全文献、特に、クレームおよび段落番号【0001】や第8頁の化合物 16、第10頁の化合物44などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	EP 949242 A1 (CHUGAI PHARMACEUT CO LTD) 1999. 10. 13 全文献、特に、クレーム、明細書第110頁第38-43行などを 参照。 & WO 98/28257 A1 & US 6331553 A	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	JP 10-237028 A (CHUGAI PHARMACEUT CO LTD) 1998. 09. 08 全文献、特に、クレームおよび段落番号【0224】や、第54頁の実 施例9-21などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	US 3689653 A (SCHERING CORP) 1972. 09. 05 全文献、特に、クレームなどを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	US 4186204 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1980. 01. 29 全文献、特に、クレーム、第3欄第7-10行などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	WO 95/33462 A1 (SMITHCLINE BEECHAM CORPORATION) 1995. 12. 14 全文献、特に、クレーム16、クレーム19、明細書第15-17 などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	JP 63-39862 A (株式会社大塚製薬工場) 1988. 02. 20 全文献、特に、クレーム、第2頁左上欄7-13行などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	WO 02/06276 A1 (LILLY CO ELI) 2002. 01. 24 全文献、特に、クレーム、明細書第76頁などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	WO 02/12191 A1 (SHIONOGI & CO) 2002. 02. 14 全文献、特に、クレーム24などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
X A	JP 62-223173 A (株式会社大塚製薬工場) 1987. 10. 01 全文献、特に、クレームおよび第5頁右上欄最下行から左下欄第1 0行などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 61-126067 A (小野薬品工業株式会社) 1986. 06. 13 全文献、特に、クレームおよび第9頁左上欄の表1の下第3-7行 などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
PX PA	WO 02/46161 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.) 2002. 06. 13 全文献、特に、クレーム、明細書第40頁8-11行などを参照。 (ファミリーなし)	1, 5-11 2-4, 12-17
PA	WO 02/051397 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 2002. 07. 04 全文献を参照。 & JP 2002-249473 A	1-17
A	EP 0273242 A2 (BAYER AG) 1988. 07. 06 特に、クレーム、明細書第25-27, 37-40頁などを参照。 & JP 63-170363 A & ZA 8709550 A	12-17
A	EP 0000483 A1 (THE DOW CHEMICAL CO) 1979. 02. 07 特に、クレームなどを参照。 & JP 54-024879 A & US 4551170 A	12-17
A	WO 82/00400 A1 (THE DOW CHEMICAL CO) 1982. 02. 18 特に、クレームなどを参照。 & JP 57-501028 A & GB 2091103 A	12-17
A	JP 54-55575 A (石原産業株式会社) 1979. 05. 02 特に、クレームなどを参照。 (ファミリーなし)	12-17
A	JP 55-69566 A (石原産業株式会社) 1980. 05. 26 特に、クレームなどを参照。 (ファミリーなし)	12-17

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

## 法第8条

第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

C欄に示す文献1には、請求の範囲1に記載の一般式におけるTがOで、Yが置換アルキルである場合に相当する化合物を有効成分とする医薬であって、サイトカインの一種であるケモカインに起因する疾患・病態 (各種炎症疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性好酸球性胃腸症、慢性関節リウマチ、糖尿病、自己免疫疾患、臓器移植拒絶反応等) の予防・治療剤であるものが記載されている。

請求の範囲1に記載された発明は、サイトカインに起因する疾患・病態の予防・治療のために、2-フェノキシビリジン誘導体を用いる点でのみ共通するものであるが、この点は文献1にすでに記載されており、これら発明を結びつける特別な技術的特徴とはなり得ない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。